

# Über Umlagerungen: Die Umwandlung des Cinchonins in $\alpha$ -Iso- cinchonin

von

**Zd. H. Skraup,**

w. M. k. Akad.

Aus dem chemischen Universitäts-Institut in Graz.

(Vorgelegt in der Sitzung am 12. Mai 1899.)

Vor etwa einem Jahre habe ich die Vermuthung ausgesprochen,<sup>1</sup> dass die Verwandlung des Cinchonins in isomere Verbindungen beim Erhitzen mit starken Säuren in ähnlicher Weise erfolge, wie die von Maleinsäure in Fumarsäure unter ähnlichen Bedingungen,<sup>2</sup> d. h. dass die Umlagerung abhängig ist von einer parallel laufenden zweiten chemischen Veränderung der ursprünglichen Substanz.

Die genauere Untersuchung dieser Reactionen hat in der That gezeigt, dass für den Übergang von Cinchonin in  $\alpha$ -Iscinchonin, der in Folge günstiger experimenteller Verhältnisse messend verfolgt werden konnte, die erwähnte Voraussetzung zutrifft. Ehe aber hierauf näher eingegangen wird, sei erwähnt, dass die Umlagerung des Cinchonins in mancher Beziehung einfacher verläuft, als nach den bekannten Angaben anzunehmen war.

Erstlich sind von den 15 Isomeren, welche verschiedene Chemiker in den letzten Jahren aus dem Cinchonin durch Erhitzen mit starken Säuren oder durch Anlagerung und Wiederabspaltung von Halogenwasserstoff erhalten haben, gut die

---

<sup>1</sup> Monatshefte, 1897, 411.

<sup>2</sup> Monatshefte, 1891, 107.

Hälfte keine chemischen Individuen. So sind das Apocinchonin, Apoiso-, Isoapocinchonin von Hesse<sup>1</sup> und das Pseudo-, beziehlich Allocinchonin von Lippmann und Fleissner<sup>2</sup> im Wesentlichen dieselben Basen, das Pseudocinchonin von Hesse ist, wie F. v. Arlt in diesen Monatsheften beschreibt, gar kein Isomeres des Cinchonins, sondern das um zwei Wasserstoffe reichere Cinchotin, das in den käuflichen Cinchoninsalzen enthalten ist, u. s. w., so dass ausser der einen so vielfach benannten Base nur noch das  $\alpha$ - und  $\beta$ -Isocinchonin, das  $\delta$ - und  $\epsilon$ -Cinchonin und das Tautocinchonin selbständige Individuen, und alle anderen bekannt gewordenen Isomeren bestimmt oder doch sehr wahrscheinlich zu streichen sind. Hierüber erfolgt gleichzeitig eine besondere Mittheilung.

Zweitens hat sich herausgestellt, dass die Isomerisirung des Cinchonins nicht bloss durch Schwefelsäure und Salzsäure, sondern auch durch Brom- und Jodwasserstoffsäure erfolgt und durch die Halogenwasserstoffsäuren nicht bloss bei höherer Temperatur, sondern auch bei niedriger, und dass während bei höherer Temperatur gleichzeitig verschiedene isomere Basen entstehen, bei niedriger Temperatur nachweislich nur  $\alpha$ -Isocinchonin gebildet wird. Sicher ist, dass wenn neben diesem doch auch andere Basen entstehen sollten, dies nur in so geringer Menge erfolgt, dass man diese vernachlässigen kann. Dafür sprechen nicht bloss die quantitativen Verhältnisse der im experimentellen Theil näher beschriebenen Versuche, das geht für die Salzsäure auch aus einer in grösserem Maassstabe (800 g Cinchonin) ausgeführten Operation hervor, bei welcher nicht nur das  $\alpha$ -Isocinchonin als überwiegendes Hauptproduct wie sonst auftrat, sondern auch ein anderes der sichergestellten Isomeren des Cinchonins zu finden nicht gelungen ist.

Worin der Übergang von Cinchonin in  $\alpha$ -Isocinchonin besteht, bleibt vorläufig unentschieden, denn die Constitution beider Basen ist nicht sichergestellt. Die des  $\alpha$ -Isocinchonins kann aber von der des Cinchonins nicht wesentlich verschieden sein. Denn durch Addition von Chlor-, Brom- und Jodwasserstoffsäure geht es in Verbindungen über, welche mit jenen

<sup>1</sup> Liebig's Ann. 276.

<sup>2</sup> Monatshefte, 1893, 371, und Berl. Ber., 1893, II, 2005.

identisch sind, die das Cinchonin gibt, und ausserdem hat Herr Dr. Fortner gefunden, dass es bei vielen anderen Reactionen sich dem Cinchonin gleichfalls sehr ähnlich verhält. So gibt es, mit Kaliumpermanganat vorsichtig oxydirt, Ameisensäure; mit Chromsäure energisch behandelt, Cinchoninsäure und neben dieser eine bisher noch nicht krystallisirte Verbindung, die mit der Cincholoiponsäure viel Ähnlichkeit hat; ausserdem kann man eine Benzoylverbindung erhalten.

Alles dieses macht es recht wahrscheinlich, dass die Isomerie gar nicht auf Structurverschiedenheit zurückzuführen, sondern räumlich zu erklären ist.

Aber wenn auch dieses noch bezweifelt werden kann und darum vorläufig unbekannt bleibt, welches der Mechanismus der Isomerisirung ist, so haben sich dafür begleitende Umstände feststellen lassen, die von der Frage nach der Constitution ganz unabhängig sind.

In der Lösung von Cinchonin in starken Halogenwasserstoffsäuren verlaufen zwei Reactionen immer gleichzeitig: die der Addition von Halogenwasserstoff und die Umlagerung in  $\alpha$ -Isocinchonin, so dass, wenn die eine eingetreten, auch die andere nachzuweisen ist. Beide werden durch steigende Concentration der Säure und bei gleicher Concentration durch Temperaturerhöhung beschleunigt, und zwar derart, dass die Mengen von Cinchonin, die in gleicher Zeit in das  $\alpha$ -Isocinchonin, beziehlich in das Additionsproduct verwandelt werden, in einem ganz bestimmten, von der Concentration und Temperatur unabhängigen Verhältnisse stehen. Von diesem wird in der Folge öfters die Rede sein, um es kurz bezeichnen zu können, soll es »Umwandlungsverhältniss« benannt werden.

Die Geschwindigkeit, mit welcher unter sonst gleichen Bedingungen die Addition der drei Halogenwasserstoffsäuren erfolgt, ist, wie vorauszusehen war, bei der Jodwasserstoffsäure am grössten, bei der Salzsäure am kleinsten; die Unterschiede in der Geschwindigkeit sind aber grösser, als zu erwarten war. Die für zehnfach normale Säuren und  $25^{\circ}$  aus den in der ersten Minute in das Additionsproduct umgewandelten Cinchoninmengen berechneten Anfangsgeschwindigkeiten bei der Jod-, Brom- und Chlorwasserstoffsäure stehen in dem abgerundeten

Verhältniss von 200.000 : 400 : 1, so dass die Bromwasserstoffsäure 400mal, die Jodwasserstoffsäure gar 200.000mal so rasch addirt wird, wie die Salzsäure.

Die Messungen, welche dem angegebenen Verhältniss zu Grunde liegen, können auf grosse Genauigkeit keinen Anspruch machen und darum können die angeführten Zahlen um mehrere Procente ihres Werthes unrichtig sein; sie sind aber sicher insoweit zuverlässig, um zu zeigen, dass die Geschwindigkeiten zwar im umgekehrten Verhältniss der Bildungswärme von Jod-, Brom- und Chlorwasserstoffsäure zu nehmen, von einer einfachen Proportionalität aber nicht im entferntesten die Rede sein kann.

Die Geschwindigkeit, mit welcher die drei Säuren die Umlagerung des Cinchonins bewirken, stehen in derselben Reihenfolge wie die Geschwindigkeit der additionellen Processe, sie ist bei der Jodwasserstoffsäure wieder am grössten, bei der Salzsäure am kleinsten, das »Umwandlungsverhältniss« aber, d. h. das Verhältniss der Mengen von Cinchonin, welche durch eine bestimmte Säure in derselben Zeit in das  $\alpha$ -Isocinchonin umgelagert, beziehlich in die Additionsverbindung übergeführt worden ist, aber für jede Säure ein anderes. In recht gut übereinstimmenden Versuchen wurde dieses Verhältniss für die Salzsäure mit 1 : 0·8, für die Bromwasserstoffsäure mit 1 : 3 und für die Jodwasserstoffsäure mit 1 : 8 gefunden.

Die Zahlen sind auch nicht sehr genau, sie dürften um 10% und mehr ihres Werthes unsicher sein, so dass die Fehler aber sicher viel kleiner sind, als die grossen Unterschiede der Umwandlungsverhältnisse.

Sehr charakteristisch für das Umwandlungsverhältniss, wie schon erwähnt ist, dass es für jede Säure auch giltig bleibt, wenn die Dauer der Einwirkung, wenn die Concentration der Säure oder die Temperatur geändert wird, was den Schluss gestattet, dass das Umwandlungsverhältniss lediglich von der chemischen Natur der in Reaction tretenden Stoffe abhängig ist.

Die additionellen Verbindungen, welche das Cinchonin mit Halogenwasserstoff eingeht, liefern, wie von verschiedenen Chemikern gefunden worden ist, wenn dieser wieder abgespalten wird, nebst anderen Basen auch  $\alpha$ -Isocinchonin, und deshalb

wäre es nicht unmöglich, dass bei der Einwirkung von Halogenwasserstoff auf Cinchonin das  $\alpha$ -Isocinchonin in ähnlicher Art entstehe, das Additionsproduct also die Zwischenform von Cinchonin und  $\alpha$ -Isocinchonin wäre, ebenso wie die Hypothese von Wislicenus z. B. die Brombernsteinsäure als Zwischenform von Maleïnsäure und Fumarsäure auffasst. Diese Annahme ist hier aber ebensowenig zulässig, wie bei dem erwähnten stereochemischen Process. Schon früher<sup>1</sup> habe ich Versuche beschrieben, welche diese Annahme für die Umwandlung durch Salzsäure höchst unwahrscheinlich machen, neuerdings sind diese in abgeänderter Form wiederholt und dabei mit aller Bestimmtheit gefunden worden, dass gerade bei Concentrationen der Halogenwasserstoffsäuren und Temperaturen, bei welchen  $\alpha$ -Isocinchonin aus Cinchonin in sehr erheblichen Mengen entsteht, das Additionsproduct von den Säuren vollständig unverändert bleibt, also nachweislich zur Bildung von  $\alpha$ -Isocinchonin unfähig ist. Die Umwandlung des Cinchonins in  $\alpha$ -Isocinchonin ist also keine indirecte, sondern eine directe.

Zu einem einfachen Gleichgewichtsverhältniss kommt es bei diesen Reactionen nicht, da das  $\alpha$ -Isocinchonin, nur viel langsamer als das Cinchonin, Salzsäure z. B. wieder addirt und in eine Hydrochlorbase übergeht, die aller Wahrscheinlichkeit nach mit der aus Cinchonin entstehenden identisch ist. Dies ist auch zweifellos der Grund, warum das Umwandlungsverhältniss in späteren Zeiträumen zu Gunsten der additionellen Reaction und zu Ungunsten der Umlagerung verschoben wird. Man hat es also mit zwei gleichzeitig nebeneinanderlaufenden Reactionen zu thun, von welchen beide Hydrochlorcinchonin bilden, bei welchen aber bloss durch die eine  $\alpha$ -Isocinchonin entsteht, während bei der anderen dieses wieder verschwindet. Diese letztere verläuft aber, wie durch besondere Versuche festgestellt worden ist, so viel langsamer wie die erste, dass sie für die Anfangszeiten vernachlässigt werden kann, also auch für das aus den Anfangszeiten berechnete Umwandlungsverhältniss von zu vernachlässigendem Einfluss ist. Ganz daselbe gilt für Brom- und Jodwasserstoffsäure.

---

<sup>1</sup> Monatshäfte 1897, 411.

Das schliessliche Gleichgewichtsverhältniss wird vielleicht recht complicirt sein, denn nach mehrmonatlichem Stehen der Lösung von Cinchonin in 14facher N-Salzsäure wurde in kleiner Menge eine Base isolirt, welche Allocinchonin sein dürfte. Unverändertes Cinchonin ist aber bei demselben nicht betheiligt. Nicht nur, dass nachweislich die Mengen desselben bei fortschreitender Dauer der Reaction immer mehr und mehr abnehmen und nach monatelanger Einwirkung von Salzsäure die Base nicht mehr nachzuweisen war, dafür spricht auch das Verhalten der Halogenadditionsproducte des Cinchonins. Denn durch Versuche, die theils von mir, theils von den Herren v. Cordier und v. Arlt ausgeführt worden sind, hat sich herausgestellt, dass, wenn aus ihnen Halogenwasserstoff in welcher Art immer, wieder abgespalten wird, entgegen den von verschiedenen Seiten gemachten Angaben, Cinchonin nicht wieder gebildet wird. Die Umwandlung ist demnach nicht umkehrbar.

Die Überführung des Cinchonins in das  $\alpha$ -Isocinchonin durch den Einfluss von so starken Säuren, wie Chlor-, Brom- und Jodwasserstoff, könnte auf die Wirkung von Ionen zurückgeführt werden, welche ja so vielen chemischen Processen zu Grunde gelegt wird.

Es sind aber verschiedene Thatsachen festgestellt worden, welche eine solche Annahme wenig wahrscheinlich machen.

Erstlich liegt nicht der geringste Grund vor, für 10- bis 14fach normale Chlor-, beziehlich Brom- und Jodwasserstoffsäure einen so verschiedenen Grad der elektrolytischen Dissoziation oder Reibung anzunehmen, als nothwendig wäre, um die bei gleicher Concentration und Zeit so sehr verschiedenen Mengen von  $\alpha$ -Isocinchonin zu erklären, welche die drei Säuren bilden.

Ferner, wenn letztere Verwandlung wirklich nur auf einer Säurewirkung beruhen würde, müsste 14fach normale Salpetersäure, deren Leitungsvermögen fast genau so gross ist, wie das von 14fach normaler Salzsäure, das Cinchonin mit ungefähr derselben Leichtigkeit in  $\alpha$ -Isocinchonin verwandeln, wie diese, während die Salpetersäure die Umwandlung überhaupt nicht bewirkt.

Zieht man nun in Betracht, dass der zeitliche und quantitative Zusammenhang der zwei Reactionen der Addition von Halogenwasserstoff und Umlagerung nicht zufällig bestehen wird, gelangt man zu der Annahme, die additionelle Reaction, beziehlich die Energieänderung, welche diese mit sich bringt, bewirken secundär die Umlagerung des Cinchonins in  $\alpha$ -Isocinchonin.

Es sind viele, darunter sehr zahlreiche stereochemische Umlagerungen bekannt, die dem Übergang von Cinchonin in  $\alpha$ -Isocinchonin analog sind, welche durch Zufuhr von Energie, sei es in Form von Wärme oder Licht vor sich gehen und deshalb dürfte gegen eine Auffassung principiell nichts einzuwenden sein, nach welcher, wie bei den hier betrachteten Processen, ein chemischer Process direct die Zufuhr von Energie für einen Umlagerungsprocess liefern soll. Dass bei den additionellen Processen chemische Energie austritt, ist ganz zweifellos.

In welcher Weise dies den Process der Umlagerung bewirken soll, ist allerdings eine andere Frage; diese Ungewissheit bezieht sich aber nicht nur auf die hier experimentell untersuchten, sondern so ziemlich auf alle bisher bekanntgewordenen analogen Fälle.

Es ist nur so viel sichergestellt, dass für den raschen Verlauf der meisten hieher gehörigen Umwandlungen Energiezufuhr nöthig ist, ob dadurch bloss die Reaktionsgeschwindigkeit vergrößert und ein sonst äusserst langsam verlaufender Process beschleunigt oder ob die zugeführte Energie als solche von Einfluss ist, weiss man umsoweniger, als die Energiedifferenz zwischen den labileren und stabileren Formen zweifelhaft und jedenfalls sehr geringfügig ist.

Mag das aber wie immer sein, so ist doch anzunehmen, dass, wenn der Übergang labiler in stabilere Formen durch Energiezufuhr in Form von Wärme oder Licht begünstigt wird, er auch durch Energie begünstigt werden kann, die durch einen chemischen Process frei wird.

Und ebenso, wie man die Menge der bei einer durch Wärmezufuhr verlaufenden Umlagerungsprocess umgewandelten Substanz zu thermischen Messungen benützen könnte, kann man aus einer durch chemische Energie verlaufenden Messung

chemischer Kräfte vielleicht direct die »chemische Temperatur« oder Intensität ableiten.

Unter solchen Voraussetzungen lässt sich eine Proportionalität zwischen den Intensitäten des chemischen Processes und der Umlagerung annehmen und kann letztere als Maass der ersteren dienen.

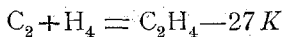
Für Chlor-, Brom- und Jodwasserstoffsäure ist das Umwandungsverhältniss mit 1:0·8, 1:3 und 1:8 festgestellt worden, daher berechnen sich die Mengen von Cinchonin, die in das  $\alpha$ -Isocinchonin übergehen, wenn die drei Säuren sich an gleiche Mengen von Cinchonin angelagert haben, in der gewählten Reihenfolge mit  $1\cdot25 : 0\cdot33 : 0\cdot125 = 10 : 2\cdot6 : 1$ .

Es ist kaum anzunehmen, dass dieses Verhältniss ohne weiters verwerthbar ist und es wird erst vielfacher Untersuchung bedürfen, um festzustellen, in welcher functionellen Beziehung dieses zahlenmässige Verhältniss zu dem Energieumsatz der drei additionellen Reactionen steht. Immerhin kann heute aber schon vermuthet werden, dass dieses rohe Verhältniss brauchbarer ist, als die Resultate, welche die thermochemische Berechnung liefert.

Für das Cinchonin sind die zur Rechnung nöthigen Daten nicht gemessen. Sie lassen sich aber unter gewissen Voraussetzungen durch Analogieschlüsse auffinden. Diese sind, dass das Cinchonin eine Äthylenbindung enthält und die Halogenwasserstoffsäuren mit dieser addirt, und dass die Addition der drei Säuren an eine andere Äthylenverbindung mit einer vergleichbaren Wärmetönung vor sich geht.

Die Wärmetönung der Addition von Jod, Brom und Chlorwasserstoff an das Äthylen lässt sich nun aus den bekannten Zahlen für die Bildungswärme des Äthylens, der Halogenwasserstoffsäuren, sowie des Äthylhalogens aus freiem Kohlenstoff, Wasserstoff und Jod berechnen.

Nach der 2. Auflage von Ostwald's »Allgemeine Chemie« sind die für Jod, Chlor und Brom giltigen Werthe für  $a$  und  $b$  in den Gleichungen





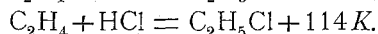
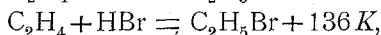
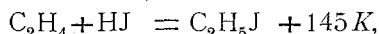


in welchen R Jod, Brom oder Chlor bedeutet,

$$a) \text{ für } J = -61 K, \quad Br = +121 K, \quad Cl = +220 K;$$

$$b) \text{ für } J = +57 K, \quad Br = +230 K, \quad Cl = +307 K;$$

hieraus berechnen sich die Gleichungen



Die Wärmetönung ist in den drei Reactionen nicht sehr verschieden, am grössten für Jod und am kleinsten für Chlor. Es sei bemerkt, dass für die Bildungswärme von Alkylhalogenen aus den Elementen das Verhältniss gerade verkehrt, für  $CH_3Cl$  z. B. die Bildungswärme 220, für  $CH_3Br$  nur 142, und für  $CH_3J$  gar nur 28, ist.

Wenn man nun annimmt, was bis zu einem gewissen Grade wohl zulässig ist, dass die Wärmetönungen bei der Addition der drei Halogenwasserstoffsäuren an das Cinchonin in demselben Verhältnisse stehen werden, wie bei der Addition an das Äthylen, so ersieht man, dass der aus der Wärmetönung hervorgehende Energieumsatz beim Cinchonin von jenem, der aus den für die Umlagerung in  $\alpha$ -Isocinchonin gefundenen Werthen gefolgert wurde, total verschieden ist.

Weitere Untersuchungen werden lehren, ob auch andere Umlagerungen von parallel laufenden chemischen Umsetzungen in ähnlicher Art abhängig sind oder nicht; über solche soll später berichtet werden. Sicher aber ist, dass die Versuche, die in Folgendem beschrieben werden, in erfreulicher Weise die Schlüsse bestätigen, welche ich über die Umwandlung von Maleinsäure in Fumarsäure vor einigen Jahren gezogen habe.

## Experimenteller Theil.

### Cinchonin und Salzsäure.

Nachdem Zorn<sup>1</sup> constatirt hatte, dass, wie andere Chinaalkaloide, auch das Cinchonin beim Erhitzen mit Salzsäure

<sup>1</sup> J. prakt. Chem. 8, 279.

eine chlorhaltige Base liefert, hat Hesse die Reaction dahin gedeutet, dass das Cinchonin die Salzsäure additionell aufnimmt, und Comstock und Koenigs fanden dann, dass der Process auch bei niedriger Temperatur vor sich geht. Das aus Cinchonin und Salzsäure entstehende Additionsproduct soll nach Hesse, je nachdem es bei höherer oder niederer Temperatur entsteht, verschiedener Natur sein, was schon Konek<sup>1</sup> bestritten hat und, wie ich gefunden habe, bestimmt nicht der Fall ist. Denn sowohl das Hydrochlorcinchonin von Hesse,<sup>2</sup> dargestellt aus Cinchonin durch Erwärmen mit Salzsäure bei 85°, als das Hydrochlorapocinchonin,<sup>3</sup> erhalten bei 140°, sowie das Hydrochlorcinchonin nach Comstock und Koenigs,<sup>4</sup> erhalten bei 0–10°, endlich auch das Hydrochlorapoisocinchonin von Hesse<sup>5</sup> sind in Schmelzpunkt, in Löslichkeit und anderen Eigenschaften identisch, ebenso ihre bei den verschiedenen Darstellungsverfahren direct erhaltenen Dichlorhydrate, und auch die Zersetzungsproducte, die sie mit alkoholischer Kalilauge geben, sind gleich. Insbesondere ist hervorzuheben, dass sowohl das Hydrochlorcinchonin, als auch das Hydrochlorapocinchonin, mit Kalilauge zerlegt, beide  $\alpha$ -Isocinchonin und kein  $\beta$ -Isocinchonin liefern, während nach Hesse das erste  $\alpha$ -Isocinchonin, das zweite dieses nicht, dafür aber  $\beta$ -Isocinchonin geben soll. Darüber erfolgt gleichzeitig eine besondere Mittheilung.

Neben dem Additionsproduct entstehen in allen den erwähnten Fällen chlorfreie Basen. Auch hierüber verdankt man die ersten Angaben Hesse, der gefunden hat, dass beim 48stündigen Erhitzen von Cinchonin mit rauchender Salzsäure auf 85° neben Hydrochlorcinchonin (dem Hydrochlorapocinchonin von Hesse)  $\alpha$ -Isocinchonin und Pseudocinchonin entstehen. Diese Beschreibung ist dahin zu ergänzen, dass auch noch  $\beta$ -Isocinchonin, sowie andere zum Theil krystallisirte Basen gebildet werden, und dass dafür das Pseudocinchonin

<sup>1</sup> Monatshefte, 16, 331.

<sup>2</sup> Ann., 276, 109.

<sup>3</sup> Ann., 276, 112,

<sup>4</sup> Berl. Ber. 20, 2519.

<sup>5</sup> Ann., 276, 101.

von Hesse ein Gemenge verschiedener Basen, im Wesentlichen unreines Cinchotin ist.

Auch dann, wenn Cinchonin mit gewöhnlicher rauchender oder mit bei 0° gesättigter Salzsäure auf 140—150° erhitzt wird, entsteht neben Hydrochlorcinchonin ein Gemenge chlorfreier Basen. Wenn aber rauchende Salzsäure bei niedriger Temperatur einwirkt, so ist neben dem Additionsproduct nur  $\alpha$ -Isocinchonin nachzuweisen und dieses entsteht in so guter Ausbeute, dass diese Reaction die bequemste Methode zur Beschaffung grösserer Mengen dieses Alkaloides bietet.

#### Einwirkung von Salzsäure vom spec. Gew. 1·185 (10fach normal).

15 g reines Cinchonin<sup>1</sup> wurden in 75 g Salzsäure unter Kühlung gelöst und zwei Monate sich selbst überlassen. Der gut verschlossene Kolben stand im Winter in einem Schrank, dessen Temperatur um 15° schwankte. Auf Zusatz von dem gleichen Volum Wasser schieden sich nach einigen Stunden Krystalle ab, die beim Kratzen mit dem Glasstabe sich vermehrten. Die grobkörnigen Krystalle (A) wogen 1·5 g. Nach 24 Stunden wurde filtrirt und mit etwa 16% Salzsäure nachgewaschen. Das saure Filtrat wurde mit dem gleichen Volum Alkohol vermischt und mit Ammoniak übersättigt.

Die krystallinische Fällung betrug 11 g (B). Das ammoniakalische Filtrat wurde mit Salzsäure neutralisirt, zur Vertreibung des Alkohols stark eingedunstet, dann mit Ammoniak wieder alkalisch gemacht und mit Äther wiederholt extrahirt. Der Ätherrückstand, mit Normal-Salzsäure neutralisirt, braucht 10 cm<sup>3</sup> = 3 g Base.

Die Krystallisation A ist das salzsaure Salz des Hydrochlorcinchonins. Sie brauchte von kochendem Wasser ungefähr die fünffache Menge, gab, mit Ammoniak zerlegt, eine chlorhaltige Base, die, aus Alkohol krystallisirt, bei 210° schmolz

---

<sup>1</sup> Das Cinchonin ist durch mehrfaches Umkrystallisiren des Bisulfates gereinigt worden und war, wenn auch nicht völlig frei von Cinchotin, so doch mit diesem nur in Spuren verunreinigt.

und Base sowohl, wie das Salz, zeigten in Ansehen die grösste Übereinstimmung mit dem, was Hesse Hydrochlorcinchonin nennt.

Die Fällung *B* war chlorhätig. Sie wurde mit dem 20fachen Gewicht 3% alkoholischer Kalilauge  $1\frac{1}{2}$  Stunden gekocht, der Alkohol sodann auf die Hälfte abdestillirt und zum Rest das gleiche Volum Wasser gefügt. Die nach dem Erkalten wieder ausgefällte Base betrug 10·5 g. Sie wurde mit Schwefelsäure neutralisirt und so ein in derben Prismen krystallisirtes Salz erhalten, dessen Mutterlauge zunächst eine gleichfalls in etwas verzerrten Prismen anschliessende Krystallisation, endlich länger zugespitzte Krystalle gab, so wie das beim Cinchonin die Regel ist.

Die aus dem Sulfat abgeschiedene Base krystallisirte aus Alkohol ganz so wie Cinchonin und zeigte den Schmelzpunkt 251—252°.

Sulfat: 0·2362 g gaben, bei 116° getrocknet, 0·0111 g H<sub>2</sub>O.

In 100 Theilen:

	Berechnet	Gefunden
2 Mol. H <sub>2</sub> O...	4·97	4·69

7·8186 g einer bei 20° im Thermostaten durch mehrstündiges Schütteln bereitete wässrige Lösung des Salzes hinterliessen 0·1136 g bei 110° getrocknet.

Löslichkeit..... 1:66·9.

Base: 6·8000 g einer bei 20° in absolutem Alkohol wie oben erhaltenen Lösung hinterliessen 0·0643 g Rückstand bei 110° getrocknet.

Löslichkeit..... 1:104·7.

Da Cinchoninsulfat etwa die 75fache Menge Wasser braucht und freies Cinchonin die 115fache Menge absoluten Alkohol, so liegt Cinchonin vor, von dem daher etwa zwei Drittel unverändert geblieben sind.

Die Ätherlösung *C*, mit Salzsäure und Jodkalium im Überschuss vermischt, schied reichliche Mengen eines gelben Salzes ab, das aus Wasser umkrystallisirt, die charakteristischen Formen des  $\alpha$ -Isocinchoninsalzes zeigte. Die Base, aus Äther

krystallisirt, schied sich in grossen, flächenreichen Krystallen ab und schmolz bei 127—127°5.

Die Mutterlauge des Jodhydrates, wieder mit  $\text{NH}_3$  zerlegt und mit Äther aufgenommen, gab nach theilweisem Abdestilliren kleine Mengen einer in Äther unlöslichen Base, wahrscheinlich Cinchonin oder Hydrochlorcinchonin, und das ätherische Filtrat hinterliess nur einen geringen, halb krystallinischen, halb öligen Rückstand. Die ätherlösliche Base ist also im Wesentlichen nur  $\alpha$ -Isocinchonin.

Die Mengen von Cinchonin, die in  $\alpha$ -Isocinchonin, beziehlich in das Additionsproduct  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ON}_2\text{Cl}$  übergegangen sind, stehen demnach im Verhältniss von 1:0·3.

#### Einwirkung von 14fach normaler Salzsäure.

Da 10fach normale Salzsäure bei gewöhnlicher Temperatur äusserst langsam einwirkt, sind weitere Versuche mit 14fach normaler Säure ausgeführt worden, welche durch Sättigung in einer Eis-Kochsalzmischung leicht zu erhalten ist.

Die Versuchsgefässe standen nicht im Thermostaten,<sup>1</sup> aber in einem dunkeln Schrank in einem Raum, dessen Temperatur um 25° unerheblich schwankte.

Je 50 g Cinchonin wurden in 250 g rauchender Salzsäure vom spec. Gew. 1·185 gelöst und unter Kühlung mit Eis und Kochsalz Salzsäuregas eingeleitet, bis das Gewicht constant geworden war. Diese Lösung, die 61 g zugenommen hatte, wurde in mit einer Volummarke versehene und gekühlte Einschmelzröhren eingegossen, die sofort zugeschmolzen wurden. Das Gesamtvolum war 293  $\text{cm}^3$ , die Lösung war also 14·1 normal.

Die Röhren wurden vor dem Öffnen wieder in Eis-Kochsalz gekühlt, der Inhalt in eine Drechsel'sche Waschflasche gegossen, zur Vertreibung des Salzsäuregases etwa eine Viertelstunde ein kräftiger Luftstrom durchgepresst, während die Flasche in lauwarmem Wasser stand, sodann mit dem gleichen

---

<sup>1</sup> Es wurde dies unterlassen, weil der ursprüngliche Zweck der Versuche bloss dahingerichtet war, für  $\alpha$ -Isocinchonin günstige Bildungsbedingungen aufzufinden.

Volumen Wasser verdünnt, welches vorher zum Nachspülen der Einschmelzröhren gedient hatte, dann in Eiswasser gestellt und 24 Stunden unter häufigem Schütteln sich selbst überlassen. Trat hierbei nicht alsbald Krystallisation ein, so wurde mit etwas salzsaurem Hydrochlorcinchonin angeregt.

Die Krystallisation wurde nach 24stündigem Stehen abgesaugt und mit einem Gemisch von gleichen Raumtheilen Salzsäure und Wasser gewaschen.

Das Filtrat wurde mit dem gleichen Volum Alkohol vermischt, unter Kühlung mit Ammoniak übersättigt und nachdem die Fällung sich klar abgesetzt hatte, abgesaugt und mit Wasser ausgewaschen. Das Filtrat wurde hierauf mit Salzsäure neutralisirt, zur Entfernung des Alkohols auf etwas weniger als die Hälfte eingedunstet, nun wieder ammoniakalisch gemacht und mit Äther dreimal ausgeschüttelt. Die filtrirten Auszüge abdestillirt, hinterliessen ein basisches Öl, dessen Menge durch Neutralisation mit Normal-Salzsäure ermittelt, und welches sodann durch Zufügen der gleichen Menge Salzsäure, starkes Eindampfen und Zusatz von etwas mehr als der theoretischen Menge pulverigen Jodkaliums in das saure Jodhydrat verwandelt wurde. Dieses wurde nach dem Umkrystallisiren aus heissem Wasser gewogen, beide Mutterlaugen wieder mit  $\text{NH}_3$  zerlegt, mit Äther ausgeschüttelt, wobei in der Regel kleine Mengen ätherunlöslicher Basen sich abschieden. Der Ätherrückstand wurde mit Salzsäure titirt und wie früher das saure Jodhydrat dargestellt.

Bei der zweiten Titration wurde in der Regel der achte Theil der Säuremenge verbraucht, wie bei der ersten, und die zweite Abscheidung des  $\alpha$ -Isocinchoninjodhydrates entsprach ungefähr 60% der Base, welche sich aus der ersten Titration berechnet, so dass das  $\alpha$ -Isocinchonin wenn auch nicht sicher der ausschliessliche, doch bestimmt der weitaus überwiegendste Bestandtheil der Ätherauszüge ist.

Die aus saurer Lösung ausgefallene Krystallisation wurde als Hydrochlorcinchoninchlorhydrat in Rechnung gezogen und die kleinen Mengen von Hydrochlorcinchonin, die in Lösung bleiben und dann mit im veränderten Cinchonin durch Ammoniak niederfallen, nicht weiter berücksichtigt. Andererseits wurden die

bei der Titration der ersten Ätherextracte nöthigen Mengen von Säure auf  $\alpha$ -Isocinchonin umgerechnet. Dessen Menge dürfte um etwa 10% des Werthes zu gross die Menge an Hydrochlorcinchonin um ungefähr denselben Betrag zu klein sein.

Die bei den einzelnen Versuchen vorhandenen Mengen von Cinchonin waren nicht ganz gleich. Die Röhren enthielten zum Theil 10.2 g, zum Theil 8.4 g Cinchonin gelöst; für die folgende Tabelle sind die Versuchswerthe auf 10 g Cinchonin umgerechnet.

Zeitdauer in Tagen = 24 Stunden	Saures salzsaures Hydrochlorcinchonin		In verdünntem Al- kohol unlöslich	Ätherlösung			
	Gewicht	Entspricht Cinchonin		braucht N.HCl	entsprechend $\alpha$ -Iso- cinchonin	JH $\alpha$ -Isocincho- nin, Gewicht d. ersten Kry- stallisation	entsprechend $\alpha$ - Isocinchonin
1	1.53	1.11	6.37	8.2 $cm^3$	2.41 g	3.49	1.51
2	4.13	3.01	2.79	14.5	4.26	6.45	2.79
3	4.88	3.56	1.76	16.2	4.76	7.48	3.24
6	5.60	4.08	1.35	16.7	4.91	7.66	3.40
7 <sup>1</sup>	5.74	4.18	1.49	16.2	4.76	—	—
9	5.72	4.17	1.67	16.7	4.91	7.31	3.17
13 <sup>1</sup>	6.15	4.48	1.63	13.2	3.88	6.04	2.61
24 <sup>1</sup>	6.54	4.77	1.47	13.7	4.02	6.03	2.61
170 <sup>1</sup>	9.33	6.84	2.24	4.4	1.32	—	—

Die Zahlen dieser Tabelle zeigen vorerst, wie ausserordentlich viel rascher die 14fach normale Salzsäure reagirt, wie die 10fach normale. Denn während diese nach zwei Monaten erst 10% des ursprünglichen Cinchonins in salzsaures Hydrochlorcinchonin umgewandelt hatte, waren durch die 14fach normale schon nach einem Tage 15% in Reaction getreten.

<sup>1</sup> Die so bezeichneten Versuche gehören einer zweiten Versuchsreihe an.

Weiter zeigt sie, dass in dem Maasse, als Hydrocinchonin und  $\alpha$ -Isocinchonin zunehmen, die Menge an in verdünntem Alkohol unlöslicher Base abnimmt, die zu Anfang im Wesentlichen zweifellos Cinchonin ist, zum Schlusse, wie schon bemerkt wurde, zum grössten Theile Hydrochlorcinchonin ist, so dass das Cinchonin allmählig ganz verschwinden dürfte.

Beim letzten, 170 Tage dauernden Versuch wurde die in verdünntem Alkohol unlösliche Base mit verdünnter Salzsäure verrieben, wobei 0·92 g salzsaures Hydrochlorcinchonin unlöslich blieben. Die aus dem Filtrat wieder abgeschiedene Base wurde durch Kochen mit alkoholischem Kali von Chlor befreit und gab dann, in das Sulfat verwandelt, die charakteristischen Fäden von Allocinchoninsulfat.

Hydrochlorcinchonin und  $\alpha$ -Isocinchonin nehmen anfangs gleichmässig zu, späterhin aber steigt nur noch die Menge des ersteren, die des  $\alpha$ -Isocinchonins nimmt allmählig wieder ab, um nach einigen Monaten fast zu verschwinden, so dass bei genügend langer Einwirkung Alles in das Hydrochlorcinchonin übergegangen sein dürfte.

Diese Abnahme erklärt sich daraus, dass das  $\alpha$ -Isocinchonin, wenn auch langsamer, auch ein Chlorwasserstoffadditionsproduct liefert.

Dies hat sich bei Versuchen gezeigt, die unter Anwendung derselben Concentrationsverhältnisse wie beim Cinchonin, mit 14fach normaler Salzsäure ausgeführt wurden.

Nach acht Tagen schied sich in einem Rohre, das 7·4 g Base enthielt, beim Verdünnen mit Wasser nichts aus, und in einer Probe, die mit dem gleichen Volumen Alkohol verdünnt wurde, entstand auch durch  $\text{NH}_3$  kein Niederschlag. Als aber ohne Alkoholzusatz mit Ammoniak ausgefällt und mit Äther umgeschüttelt wurde, schieden sich 0·52 g einer unlöslichen Base ab, welche mit Salzsäure 0·43 g eines schwerlöslichen Salzes lieferten, das mit salzsaurem Hydrochlorcinchonin identisch ist.

Das Salz verflüssigte sich unter Schwärzung bei 264°, brauchte zur Lösung die fünffache Menge kochenden Wassers und die aus ihm abgeschiedene Base zeigte wie das Hydrochlorcinchonin den Fp. von 213°.



Nach 20 Tagen gab der Inhalt eines Rohres mit 6·8 g  $\alpha$ -Isocinchonin beim Verdünnen mit Wasser eine Abscheidung von 1·02 g Hydrochlorcinchoninsalz und dann noch 0·9 g einer in Äther unlöslichen Base, die mit Salzsäure wieder 0·65 g unlösliches Chlorhydrat abschied.

In beiden Versuchen fand sich die Hauptmenge des  $\alpha$ -Isocinchonins unverändert, und war insbesondere der versuchte Nachweis der Bildung von  $\beta$ -Isocinchonin ohne Erfolg. Die Addition von Salzsäure seitens des  $\alpha$ -Isocinchonins ist daher von keiner anderen Veränderung des Alkaloides begleitet.

Die angeführten Daten zeigen, dass die Mengen von  $\alpha$ -Isocinchonin, die in Zeiten bis etwa acht Tagen durch Aufnahme von Salzsäure wieder verschwinden, so gering sind, dass sie vernachlässigt werden können und die in der Tabelle für Hydrochlorcinchonin, beziehungsweise  $\alpha$ -Isocinchonin angeführten Daten bis zu dieser Zeit zur Berechnung des »Umwandlungsverhältnisses« deshalb verwendbar sind. Dieses ist nun für die Zeiten von:

1 Tag . . . . .	1:0·46,
2 Tagen . . . . .	1:0·70,
3 » . . . . .	1:0·74,
6 » . . . . .	1:0·84,
7 » . . . . .	1:0·87,
9 » . . . . .	1:0·85,
13 » . . . . .	1:1·15,
24 » . . . . .	1:1·18.

Berücksichtigt man, dass bei kürzerer Einwirkung, wo noch wenig Additionsproduct entstanden und die Hauptmenge des Cinchoninsalzes unverändert ist, die nicht als Salz ausfallenden Mengen von Hydrochlorcinchonin, die dann erst mit Cinchonin durch  $\text{CH}_3$  ausfielen, relativ mehr ins Gewicht fallen als bei längerer, so ist es erklärlich, dass anfänglich die Zahlen für das additionell verwandelte Cinchonin geringer sind, wie die späteren. Vom dritten Tag angefangen bis etwa zum neunten stimmen die »Umwandlungsverhältnisse« recht gut überein. Dass und warum sie von da ab und zwar zu Gunsten der Addition sich stark ändern, ist schon besprochen worden.

### Cinchonin und Bromwasserstoffsäure.

Da zum Unterschied von Chlorwasserstoff auch 10fach normale Bromwasserstoffsäure so rasch addirt wird, dass Messungen möglich sind, wurden die Versuche ausser mit der 14fach auch mit der 10fach normalen Säure ausgeführt. Die Bestimmungen waren hier wieder relativ einfach ausführbar, da nur das bromwasserstoffsäure Hydrobromcinchonin in verdünnter (6fach normaler) Bromwasserstoffsäure sehr schwer löslich ist (etwa 1:800), die anderen in Betracht kommenden Salze aber sehr leicht.

Da bei dem relativ raschen Verlauf zu erwarten war, dass schon die Wärmetönung beim Lösen von Cinchonin in concentrirter Bromwasserstoffsäure von Einfluss sei, wurde statt der freien Base das saure bromwasserstoffsäure Salz, dargestellt aus cinchotinfreiem Bisulfat, verwendet.

Man erhält es sehr leicht, wenn dessen concentrirte wässrige Lösung mit der berechneten Menge Bromkalium, gelöst in wenig Wasser gemischt, der Mischung das gleiche Volum Alkohol zugesetzt, sodann das weingeistige Filtrat vom Kaliumsulfat bis zur Krystallisation eingedampft wird, in grossen Krystallen die nach einmaligem Umkrystallisiren ganz rein sind.

Bei jedem der in Folgendem beschriebenen Versuche mit Bromwasserstoffsäure wurde 7.75 g des Salzes, entsprechend 5 g Cinchonin, feingepulvert in einer Flasche mit 30  $cm^3$  der Bromwasserstoffsäure übergossen, rasch der Kautschukstöpsel mit einem metallenen Verschluss eingedrückt und dann im Thermostaten selbst durch Schütteln die Lösung bewirkt, die in etwa einer Minute erfolgte. Die Verarbeitung der Lösung erfolgte derart, dass sie mit dem gleichen Volum Wasser verdünnt, eine Stunde unter Kühlung mit Eis geschüttelt, sodann filtrirt, mit 20  $cm^3$  6fach normaler Bromwasserstoffsäure, dann mit 15  $cm^3$  Alkohol nachgewaschen und das ungelöste Hydrobromcinchoninsalz nach dem Trocknen gewogen wurde. Das Filtrat wurde mit noch 15  $cm^3$  Alkohol vermischt, mit  $NH_3$  gefällt und wieder filtrirt. Aus dem Filtrat, in welchem in Folge des Alkoholzusatzes das  $\alpha$ -Isocinchonin vollständig in Lösung geblieben war, wurde dieses durch dreimaliges Schütteln mit

Äther gewonnen, von welchem zuerst  $50\text{ cm}^3$ , dann je  $25\text{ cm}^3$  verwendet wurden. Der Ätherrückstand wurde mit Normal-Salzsäure neutralisirt und sodann nach dem Concentriren durch Zusatz von etwas mehr als den berechneten Mengen Salzsäure und Jodkalium das saure jodwasserstoffsäure Salz gefällt. Dieses zeigte nach dem Umkrystallisiren die charakteristischen Eigenschaften. In einzelnen Fällen wurde auch das freie  $\alpha$ -Isocinchonin abgeschieden und an Krystallform, Schmelzpunkt etc. identificirt.

Da die mit Äther ausgeschüttelte ammoniakalisch-wässrige Lösung Alkohol enthält, hält sie  $\alpha$ -Isocinchonin in noch höherem Grade zurück als Wasser. In einigen Fällen wurde dieser Fehler bestimmt, indem die Flüssigkeit, durch Eindunsten vom Alkohol befreit, noch einmal in der erwähnten Art mit Äther geschüttelt wurde. Die in den Äther übergehenden Mengen von  $\alpha$ -Isocinchonin brauchten übereinstimmend etwa  $0\cdot5\text{ cm}^3$  Normal-HCl. Diese Correctur wurde in den Tabellen nicht gemacht.

Versuche mit 14fach normaler Bromwasserstoffsäure.

	Saures bromwasserstoffsäures Hydrobromcinchonin		In sehr verdünntem Alkohol unlösliche Base	Der Ätherextract braucht		Jodhydrat umkrystallisirt	
	Salz	ursprünglichem Cinchonin entsprechend		Kubikcentimeter N. HCl	Entsprechend $\alpha$ -Isocinchonin	Gewicht	entspricht $\alpha$ -Isocinchonin
1. 15 Minuten	3·92	2·17	1·48	2·7	0·81	0·96	0·52
2. 30 »	4·97	2·74	0·44	4	1·2	1·67	0·9
3. 3 Stunden	5·77	3·18	0·20	3	0·88	1·23	0·7
4. 6 »	6·17	3·41	0·17	2·5	0·75	1·09	0·6
5. 16 »	6·71	3·72	0·23	3	0·88	1·08	0·6
6. 40 »	7·59	4·37	0·19	1	0·29	—	—
7. 88 »	8·09	4·42	0·37	0·7	0·22	—	—

Erst bei Versuch 7 hatte die Flüssigkeit schon im Thermostaten reichlich Krystalle von Hydrobromcinchoninsalz abgeschieden, während bei kürzerer Dauer alle anderen Lösungen klar geblieben waren.

Bei den Versuchen 1 bis 5 ist die ätherlösliche Base, wie aus dem Vergleich der Zahlen, die aus der Titration der Base und aus der Wägung des in Substanz isolirten und überdies noch umkrystallisirten jodwasserstoffsäuren Salzes hervorgehen, so gut wie ausschliesslich  $\alpha$ -Isocinchonin.

Bei den Versuchen 6 und 7 konnte das charakteristische saure Jodhydrat nicht erhalten werden. Es ist darum zweifelhaft, ob  $\alpha$ -Isocinchonin noch vorhanden ist.

Wie bei der Einwirkung von Salzsäure, nimmt die Menge an Hydrobromid mit der Zeit zu, die in verdünntem Alkohol unlösliche Base (Anfangs im Wesentlichen Cinchonin) ab, die des gebildeten  $\alpha$ -Isocinchonins nimmt nur anfangs zu, und sinkt später.

Rechnet man zu den durch Titration gefundenen Mengen von  $\alpha$ -Isocinchonin die  $0.5\text{ cm}^3$  N.-HCl entsprechende zu, welche, wie früher erwähnt ist, der Bestimmung entgeht, und rechnet man wieder das Umwandungsverhältniss von  $\alpha$ -Isocinchonin zu Cinchonin, das sich in Hydrobromid verwandelt hat, indem man als Hydrobromid wieder nur die als bromwasserstoffsäures Salz gewogenen Mengen berücksichtigt, so findet man es durch diese Correctur bei den ersten fünf Versuchen mit

1	2	3	4	5
1:2.2	1:2.0	1:3	1:3.7	1:3.7,

also bei kürzerer Einwirkung im Durchschnitt mit 1:2.4, bei längerer mit 1:3.7, daher unter allen Umständen viel grösser als bei der Chlorwasserstoffsäure.

Sehr annähernd dasselbe »Umwandungsverhältniss« tritt ein bei gleicher Concentration und  $0^\circ$ , und ebenso bei  $25^\circ$ , aber durch verdünntere, d. i. 10fach normale Säure.

14fach normale Bromwasserstoffsäure bei  $0^\circ$

Die Messungen erfolgten so wie früher, nur wurde das mit Äther ausgeschüttelte ammoniakalische Filtrat durch

Eindunsten von Alkohol befreit und nochmals ausgeäthert. In Folge dessen entfällt beim Umwandungsverhältniss die früher angebrachte Correctur.

Die Lösung wurde durch Schütteln in Eiswasser beschleunigt. Dauer der zwei Versuche 30 und 65 Minuten.

	Saures bromwasserstoffsäures Hydrobromcinchonin		In verd. Alkohol unlöslich	Ätherextract	
	Salz	ursprüngliches Cinchonin		braucht Kubikcentimeter Normal-HCl	entspricht $\alpha$ -Isocinchonin
1. 30 Minuten..	1·85	1·02	3 38	1·06	0·32
2. 65 » ..	2·99	1·60	2·46	1·8	0·72

Das  $\alpha$ -Isocinchonin wurde in das saure Jodhydrat übergeführt, das die charakteristischen Eigenschaften zeigte und der Menge nach der Berechnung nahezu entsprach.

Das Umwandungsverhältniss ist daher

$$\begin{array}{cc} 1. & 2. \\ 1:3\cdot1 & 1\cdot22. \end{array}$$

10fach normale Bromwasserstoffsäure bei 25°.

Die Einwirkung erfolgt um Vieles langsamer, als die der 14fach Normalen. Nach 30 Minuten Dauer, nach welcher Zeit die 14fach normale sich an mehr wie die Hälfte des Cinchonins addirt hat, trat beim Verdünnen nicht die geringste Abscheidung ein, selbst als Salz eingepfht wurde. Um festzustellen, ob überhaupt Einwirkung eingetreten war, wurde auf 100  $cm^3$  gebracht, aus 25  $cm^3$  die Base ausgefällt und in dieser nach sorgfältigem Waschen durch fünfstündiges Kochen mit verdünnter Salpetersäure und Silbernitrat der Bromgehalt bestimmt. Das Bromsilber wiegt 0·010 g, entsprechend 0·0802 g Hydrobromcinchonin, also einer Umwandlung von 1·6<sup>0</sup>/<sub>0</sub> des ursprünglichen Cinchonins.

Die Versuche wurden deshalb 12, 24 und 48 Stunden lang vorgenommen. Im zweiten war etwas, im dritten schon reichlich bromwasserstoffsäures Hydrobromcinchonin auskrystallisiert. Die Messungen erfolgten wie bei der 14fach normalen BrH bei 0°.

Ebenso wie früher wurde durch Überführung der in Äther löslichen Base in das Dihydrojodid constatirt, dass sie grösstentheils  $\alpha$ -Isocinchonin ist.

	In verdünntem BrH unlöslich		In verdünntem Alkohol unlöslich	Ätherextract	
	Salz	ursprüngliches Cinchonin		braucht Normal-HCl	entspricht $\alpha$ -Isocinchonin
12 Stunden...	1·37	0·76	3·6	0·9	0·27
24 » ...	2·42	1·34	2·82	1·7	0·51
48 » ...	3·38	2·05	—	1·5	0·45

Das Umwandlungsverhältniss ist demnach für

Stunden		
12	24	48
1:2·8	1:2·6	1:4·3.

Aus allen Versuchen ergibt sich als wahrscheinliches Mittel 1:3.

14fach normale Bromwasserstoffsäure auf Hydrobromcinchonin bei 25°.

Das bromwasserstoffsäure Hydrobromcinchonin ist in concentrirter Bromwasserstoffsäure nicht in dem Maasse löslich, dass ganz ähnliche Bedingungen wie bei den früher beschriebenen Versuchen herzustellen gewesen wären. Es wurde daher in 30  $cm^3$  der Säure bloss 3 g des Salzes aufgelöst.

Nach 30 Minuten wurde in derselben Weise verfahren, wie früher beschrieben ist. Die ätherlösliche Base verbrauchte nur

0·2  $cm^3$  N.HCl und gab ein nicht krystallisirendes saures Jodhydrat, daher ist Isocinchonin nicht entstanden. Das auf Zusatz von Wasser ausgefallene Salz wog 2·69 g. Durch einen Unfall war aber ein beträchtlicher Theil verloren gegangen, so dass die Menge von 3 g nicht weit abweichen wird. Unter den eingehaltenen Bedingungen verändert sich Hydrobromcinchonin nicht, es ist daher ausgeschlossen, dass dieses bei der Einwirkung von Bromwasserstoff auf Cinchonin als Zwischenproduct das  $\alpha$ -Isocinchonin liefert.

#### $\alpha$ -Isocinchonin und 14fach normale Bromwasserstoffsäure.

2 g zweifach bromwasserstoffsäures  $\alpha$ -Isocinchonin in 30  $cm^3$  Säure gelöst, drei Stunden bei 25° im Thermostaten belassen, schieden mit Wasser verdünnt 0·14 g eines in verdünnter Bromwasserstoffsäure unlöslichen Salzes ab, das nach Ansehen, Löslichkeit und Schmelzpunkt der aus verdünntem Alkohol krystallisirten freien Base das von Cordier näher untersuchte Hydrobromcinchonindibromhydrat ist. Auf 7·75 g ursprüngliches Salz gerechnet, gibt das 0·54 g Hydrobromsalz, entsprechend 0·42 g  $\alpha$ -Isocinchonin oder Cinchonin.

Wie ein Vergleich mit der früheren Tabelle zeigt, addirt das  $\alpha$ -Isocinchonin Bromwasserstoff viel langsamer wie Cinchonin, so dass diese secundäre Reaction bei relativ kürzerer Einwirkung beim Cinchonin zu vernachlässigen ist.

#### Cinchonin und Jodwasserstoffsäure.

Wenn man nach der Vorschrift von Pum<sup>1</sup> durch Erwärmen von Cinchonin mit Jodwasserstoff das »Trihydrojodcinchonin« darstellt, gelangt man erst nach oft wiederholtem Umkrystallisiren aus verdünntem Alkohol zu einem Präparat von richtigem Jodgehalt. Zur Zeit, als das auffiel, war es schwer verständlich, da jodwasserstoffsäures Cinchonin, an welches als Verunreinigung zu denken war, in verdünntem Alkohol sehr leicht löslich ist. Ausserdem wurde bemerkt, dass die Ausbeute an reinem Trihydrojodcinchonin viel geringer als die theoretische ist und

<sup>1</sup> Monatshefte, 1891.

dass aus den Mutterlaugen eine Reihe in Form, Löslichkeit und Jodgehalt unterschiedener Krystallisationen, endlich amorphe Verbindungen bei fractionellem Eindünsten entstehen, die in dem Maasse jodärmer werden, je leichter löslich sie sind.

Diese verschiedenen Fractionen haben sich als Gemenge der Jodwasserstoffsalze von Hydrojodcinchonin mit  $\alpha$ -Isocinchonin, unverändertem Cinchonin und etwas  $\beta$ -Isocinchonin erwiesen, deren Trennung in folgender Weise gelingt.

Die feingeriebenen Salze werden mit schwach überschüssigem alkoholischen Ammoniak zerlegt und durch Wasser die Basen vollständig ausgefällt. Diese abgesaugt und gut gewaschen, trägt man in so viel concentrirte Salzsäure ein, dass die nach Bildung des sauren Chlorhydrates freibleibende Säure eben 16% ist. Dabei fällt das Hydrojodcinchonin als in verdünnter Salzsäure sehr schwer lösliches Chlorhydrat aus.

Das salzsaure Filtrat dieser Krystallisation wird mit Äther überschichtet und mit Ammoniak zerlegt, wobei man, um an  $\alpha$ -Isocinchonin nichts zu verlieren, das alkoholisch-ammoniakalische Filtrat der ersten Fällung zugeben kann und trennt die ätherische Lösung von der abgeschiedenen ätherunlöslichen Base. Nach dem Abdestilliren des Äthers wird mit Normal-Schwefelsäure neutralisirt, mit Silbersulfat ein kleiner Jodgehalt ausgefällt, die zur Neutralisation nöthige Menge Normalsäure nochmals zugefügt, stark concentrirt und überschüssiges Jodkalium als Pulver eingerührt. Meist schon in der Hitze fällt das charakteristische gelbe Dijodhydrat von  $\alpha$ -Isocinchonin aus. Die Mutterlauge von diesem wieder mit Ammoniak zerlegt und mit Äther ausgeschüttelt, gibt eine Base, deren neutrales Chlorhydrat nach einigem Stehen, besonders nach dem Einsäen, krystallisirt und  $\beta$ -Isocinchonin ist, wie Schmelzpunkt der Base und sonstige Eigenschaften zeigten.

Die dergestalt isolirten Mengen von  $\alpha$ -Isocinchonin sind ziemlich beträchtlich. Aus 50 g eines jodwasserstoffsauren Salzes, das 40·4% Jod enthielt, von welchen 25·7 g als Jodwasserstoffsäure und der Rest, 14·7 g, additionell gebunden waren, wurden neben 17 g salzsaurem Hydrojodcinchonin 9 g rohes, nahezu jodfreies  $\alpha$ -Isocinchonin abgeschieden, die 14 g reines saures jodwasserstoffsaurer Salz gaben, und ähn-



liche Verhältnisse zeigte die Verarbeitung anderer Krystallisationen.

Die Thatsache, dass die aus den Mutterlaugen des Trihydrojodcinchonins isolirten Mengen von  $\alpha$ -Isocinchonin sehr beträchtlich sind, zeigen, dass das  $\alpha$ -Isocinchonin gewiss schon bei der Einwirkung von Jodwasserstoffsäure auf Cinchonin und nicht etwa erst aus dem Trihydrojodcinchonin beim Eindampfen der Mutterlaugen gebildet worden ist.

Dieses gibt, wie zuerst Pum<sup>1</sup> beobachtet hat, allerdings unter Abspaltung von Jodwasserstoffsäure, Isocinchonin.

Die Zersetzlichkeit der Verbindung ist aber nicht so gross, dass sie das Auftreten so erheblicher Mengen an  $\alpha$ -Isocinchonin schon beim Eindampfen der Lösungen erklären könnte, ausserdem wird bei ihrer Zerlegung, wie Lippmann und Fleissner<sup>2</sup> angeben und ich bestätigen kann, neben  $\alpha$ -Isocinchonin, die von ihnen Allocinchonin genannte Base gebildet, die dem Cinchonin viel ähnlicher ist, wie dem  $\alpha$ -Isocinchonin. Diese wurde in den verschiedenen Krystallisationen nicht aufgefunden, dafür, wie schon erwähnt, unverändert gebliebenes Cinchonin. Dieses wurde in einer der leichtlöslichsten Fractionen aus den früher erwähnten Mutterlaugen des Trihydrojodcinchonins nachgewiesen, die eine Base mit nur  $1 \cdot 10\%$  Jod enthielt.

Ihr Gehalt an Hydrojodcinchonin war so gering, dass beim Eintragen in Salzsäure die Abscheidung von salzsaurem Hydrojodcinchonin nicht eintrat. Es wurde deshalb die freie Base, die 50 g betrug, in Schwefelsäure gelöst, mit Silbernitrat entjodet, der Silberüberschuss mit Salzsäure entfernt, die Base dann mit Ammoniak abgeschieden und mit Äther geschüttelt, wobei diesmal sehr viel ungelöst blieb. Aus dem Äther wurden wieder in Form des sauren Jodhydrates das  $\alpha$ -Isocinchonin (10 g reines Salz) und aus dessen Mutterlaugen  $\beta$ -Isocinchonin (3 g) gewonnen. Die ätherunlösliche Base (30 g) mit verdünnter Schwefelsäure neutralisirt, gab dicke, etwas verzerrte Prismen, die bei wiederholtem Umkrystallisiren aus Wasser sich nicht veränderten und mit Ammoniak zerlegt, eine Base gaben, die aus Alkohol krystallisirt, bei  $252^\circ$  (uncorr.) schmilzt.

<sup>1</sup> Monatshefte, 1892, 676.

<sup>2</sup> Monatshefte, 1893, 373.

Die Base, sowie ihr Sulfat zeigen grosse Ähnlichkeit mit dem Cinchonin, aber auch mit dem Tautocinchonin, das v. Cordier beim Abspalten von Bromwasserstoffsäure aus dem Hydrobromcinchonin erhalten hat, welche zwei Alkaloide wesentlich nur dadurch verschieden sind, dass das freie Cinchonin in Alkohol leichter löslich ist, wie das Tautocinchonin, dagegen sein Sulfat in Wasser schwerer wie das des Tautocinchonins.

Die Löslichkeitsbestimmungen wurden bei 20° vorgenommen, und zwar derart, dass zuerst das wiederholt aus Wasser umkrystallisirte Sulfat und die aus ihm abgeschiedene und aus Alkohol umkrystallisirte Base untersucht wurde (*A*), dann das nochmals umkrystallisirte Sulfat und die aus ihm neuerdings abgeschiedene freie Base (*B*).

#### Löslichkeit der Sulfate in Wasser bei 20°:

*A*) 5·0261 g Lösung hinterliessen 0·0888 g Rückstand, bei 110° getrocknet.

*B*) 5·2313 » » » 0·0852 » » 110° »

*A*) 1 : 55.

*B*) 1 : 60.

#### Löslichkeit der Base in absolutem Alkohol:

*A*) 7·0120 g Lösung; Rückstand, bei 110° getrocknet, 0·0639 g.

*B*) 6·1659 » » » 110° » 0·0520

*A*) 1 : 108.

*B*) 1 : 117.

Da das Tautocinchonin bei 20° C. 143 Theile Alkohol und sein Sulfat 52 Theile Wasser braucht, liegt ganz bestimmt nicht dieses, sondern Cinchonin vor.

Um die Umwandlung des Cinchonins durch Jodwasserstoffsäure in  $\alpha$ -Isocinchonin und Hydrojodcinchonin messend verfolgen zu können, waren die Schwierigkeiten zu überwinden, dass sowohl das jodwasserstoffsäure Salz des  $\alpha$ -Isocinchonins, wie das des Hydrojodcinchonins bei mittleren Temperaturen in den Lösungsmitteln, die bei solchen Messungen anwendbar sind, äusserst schwer löslich sind, so auch in concentrirter Jodwasserstoffsäure, die Lösungen also nach kurzer Zeit inhomogen werden, es gelang dies durch Anwendung einer 10fach normalen

Jodwasserstoffsäure (spec. Gew. 1·97), welche das  $\alpha$ -Isocinchoninsalz leicht, das Hydrojodsalz allerdings schwer (1<sup>0</sup>/<sub>0</sub> etwa) löst, aber stark übersättigte Lösungen zu bilden vermag.

Es wurden je 9·66 g feinstgepulvertes, zweifach jodwasserstoffsäures Cinchonin ( $C_{19}H_{22}N_2O \cdot (HJ)_2 + H_2O$ ), entsprechend 5 g Cinchonin mit 30  $cm^3$  der Säure, die durch Schütteln mit gelbem Phosphor entfärbt war, übergossen, der Kautschukverschluss mit Draht befestigt und im Thermostaten (25°) bis zur Lösung geschüttelt.

Da die jodwasserstoffsäuren Salze der zu bestimmenden zwei Basen in Wasser, Alkohol und verdünnter Jodwasserstoffsäure fast gleich löslich sind, wurde in folgender Weise untersucht.

Der Flascheninhalt wurde in etwas überschüssiges, starkes Ammoniak gegossen, welches in einer Kältemischung bis zum Gefrieren abgekühlt war, und dann geschüttelt, bis die abgeschiedene Base rein weiss und feinflockig war; diese wurde sodann mit Eiswasser gewaschen, scharf abgesaugt und dann in 6  $cm^3$  concentrirter Salzsäure eingetragen, wobei das Hydrojodcinchonin als saures salzsaures Salz ungelöst bleibt. Nach 12 Stunden wurde filtrirt, mit wenig verdünnter (16<sup>0</sup>/<sub>0</sub>) Salzsäure nachgewaschen, das Filtrat mit Ammoniak übersättigt und mit 50  $cm^3$  Äther geschüttelt. Hierbei wurde das ammoniakalische Filtrat von der erstmaligen Fällung zugegeben. Ein Theil der abgeschiedenen Base blieb dabei ungelöst, er wurde abgesaugt und mit Äther und Wasser gewaschen. Die vom Äther getrennte ammoniakalisch wässrige Lösung wurde noch zweimal mit je 25  $cm^3$  Äther geschüttelt.

Der nach dem Abdestilliren des Äthers hinterbleibende Rückstand wurde mit  $\frac{1}{10}$  normalem HCl genau neutralisirt und aus der eingedampften Salzlösung durch Zufügung von concentrirter Salzsäure und festem Jodkali das  $\alpha$ -Isocinchoninjodhydrat abgeschieden, das gewogen und dann aus heissem Wasser umkrystallisirt wurde. Es zeigte dann die sehr charakteristischen Formen.

Bei den drei ausgeführten Versuchen wurden bei allen Operationen möglichst gleiche Verhältnisse eingehalten.

Bei 35 Minuten Dauer war schon Trihydrojodcinchonin auskristallisiert, bei 6 und 3 Minuten die Lösung aber noch klar.

	35 Minuten	6 Minuten	3 Minuten
Salzsaures Hydrojodcinchonin	5·82	4·20	2·99
Entspricht ursprüngl. Cinchonin	3·48	2·5	1·78
In Äther unlösliche Base . . . . .	0·38	1·6	1
In Äther lösliche Base ( $\alpha$ -Isocinchonin) braucht $\frac{1}{10}$ n. HCl.	15	11	4
Entspricht ursprüngl. Cinchonin	0·45	0·33	0·12
$\alpha$ -Isocinchonindijodhydrat. . . . .	0·52	0·68	nicht gewogen
Entspricht freier Base . . . . .	0·28	0·37	—

Dass die ätherlösliche Base vorwiegend, wenn nicht ausschliesslich  $\alpha$ -Isocinchonin ist, zeigt die gute Übereinstimmung der Zahlen, die sich aus der Titration und aus der Wägung des abgeschiedenen Salzes berechnen.

In dem Maasse, als die Menge an Hydrojodcinchonin zunimmt, steigt auch die von  $\alpha$ -Isocinchonin, die der ätherschwerlöslichen Base nimmt ab. Diese ist ein Gemenge, in der ausser unverändertem Cinchonin auch kleinere Mengen von Hydrojodcinchonin enthalten sind. Auf eine Bestimmung dieser wurde verzichtet.

Die aus den Wägungen des salzsauren Hydrojodcinchonins berechneten Mengen von Cinchonin sind in Folge dessen zu klein, der Fehler dürfte aber in allen Fällen derselbe, die Zahlen also vergleichbar sein.

Die aus der Titration berechneten Mengen von  $\alpha$ -Isocinchonin sind nach zwei Richtungen hin ungenau. Einmal nimmt der Äther auch etwas Hydrojodcinchonin, beziehlich unverändertes Cinchonin auf, das andere Mal geht  $\alpha$ -Isocinchonin, das in kaltem Wasser sehr merklich löslich ist, nicht vollständig in Äther über; beide Fehler dürften absolut stets gleich gross sein, bei kleineren Mengen von  $\alpha$ -Isocinchonin

<sup>1</sup> In Folge eines Unfalles konnte nicht gewogen werden, die Menge war sicher mehr wie 2 g.

muss aber der letztere mehr ins Gewicht fallen, also die relativen Verhältnisse mehr drücken, als bei grösseren.

Rechnet man aus den in Zeile 2 und 5 angeführten Zahlen das Verhältniss, das zwischen den Mengen von Cinchonin besteht, die in  $\alpha$ -Isocinchonin, beziehlich in die additionelle Base übergegangen sind, also das »Umwandlungsverhältniss«, so findet man für die Dauer von

35 Minuten	6 Minuten	3 Minuten
1 : 7·7	1 : 7·5	1 : 14·9

Bei der Temperatur von 0° verläuft die Reaction viel langsamer und sie ist, da die Löslichkeit von Trihydrojodcinchonin noch geringer ist, noch weniger weit zu verfolgen. In Folge dessen ist das »Umwandlungsverhältniss« von vornherein als für das  $\alpha$ -Isocinchonin ungünstig beeinflusst anzunehmen.

Bei demselben Mengenverhältniss wie früher trat erst nach 100 Minuten eine leichte Trübung ein, die Verarbeitung erfolgte wie zuvor beschrieben ist.

Salzsaures Hydrojodcinchonin.....	1·86 g
Entspricht ursprünglichem Cinchonin.....	1·11
In Äther lösliche Base ( $\alpha$ -Isocinchonin) braucht	
$\frac{1}{10}$ normales HCl.....	4 cm <sup>3</sup>
Entspricht ursprünglichem Cinchonin.....	0·11

Das Umwandlungsverhältniss ist 1 : 9·6, mit Berücksichtigung der Fehlerquellen daher in leidlicher Übereinstimmung mit dem bei 25° gefundenen.

14 fach Normale Jodwasserstoffsäure oder überhaupt stärkere als 10fach Normale ist sehr schwierig herzustellen und zu verwenden, verdünntere löst nur sehr wenig Hydrojodcinchonin, deshalb konnten Versuche mit anderen Concentrationen nicht ausgeführt werden.

Mit Berücksichtigung der früher auseinandergesetzten Fehlerquellen ist für Jodwasserstoff das Umwandlungsverhältniss von 1 : 8 das wahrscheinlichste.

**$\alpha$ -Isocinchonin und Jodwasserstoffsäure.**

Die Reaction wurde untersucht, um festzustellen, ob und mit welcher Geschwindigkeit sie eintritt und ob neben der Bildung einer additionellen Verbindung auch eine Umlagerung eintritt.

9·35 g saures jodwasserstoffsäures  $\alpha$ -Isocinchonin ( $C_{19}H_{22}N_2O \cdot (HJ)_2$ ), entsprechend 5 g freier Base wurden in 30  $cm^3$  10fach normale Jodwasserstoffsäure gelöst, eine Stunde bei 25° im Thermostaten belassen. Die Lösung war noch ganz homogen. Sie wurde ähnlich, wie beim Cinchonin beschrieben ist, untersucht und gefunden, dass bis auf eine sehr kleine Menge einer in Äther unlöslichen, jodhaltigen Base die entstanden war, und wahrscheinlich Hydrojodcinchonin ist, das  $\alpha$ -Isocinchonin sich nicht verändert hatte.

Die ätherlösliche Base brauchte 15·4  $cm^3$   $\frac{1}{1}$  normale Salzsäure, während sich für 9·35 g des verwendeten Salzes sich 16·6 g berechnen. Das aus dem  $\alpha$ -Isocinchonin dargestellte Dijodhydrat zeigte die charakteristischen Eigenschaften.

Nachdem also bei 25° in 60 Minuten aus 9 g  $\alpha$ -Isocinchoninsalz nur Spuren einer additionellen Verbindung entstanden waren, sind die Mengen, die bei den mit dem Cinchonin angestellten Versuchen aus dem gebildeten  $\alpha$ -Isocinchonin entstanden sein können, so klein, dass sie auf die Versuchsergebnisse keinen Einfluss üben.

Es sei noch erwähnt, dass die Mutterlauge des jodwasserstoffsäuren  $\alpha$ -Isocinchonins, neuerdings auf freie Base verarbeitet, nach Abdestilliren des Äthers nur 0·2  $cm^3$  normales HCl zur Neutralisation brauchte und kein schwerlösliches Chlorhydrat gab, deshalb  $\beta$ -Isocinchonin nicht nachweisbar ist.

Sehr rasch dagegen erfolgt die Addition bei 100°. Nach einstündigem Erhitzen einer wie früher concentrirten Lösung war der weitaus grösste Theil des  $\alpha$ -Isocinchonins in die additionelle Verbindung übergeführt und selbst nach einer nur 3 Minuten langen Dauer des Versuches hatte ein grosser Theil der Base schon Jodwasserstoffsäure addirt.

Die Lösung von 10 g Salz in 30  $cm^3$  Jodwasserstoffsäure (20  $cm^3$  lösen nicht vollständig) begann nach 3 Minuten

Krystalle abzuscheiden; sie wurde sofort mit 40  $cm^3$  Wasser verdünnt und in Eis abgekühlt. Die Verarbeitung, wie beim Cinchonin vorgenommen, ergab, dass noch 1.05  $g$  in Äther leicht lösliche Base vorhanden ist, welche 1.75  $g$  saures jodwasserstoffsäures  $\alpha$ -Isocinchonin = 0.94  $g$  Base gaben, demnach andere Basen in nachweisbaren Mengen wieder nicht entstanden waren.

Die bei diesen Versuchen entstandene additionelle Verbindung ist, wie bei einer anderen Gelegenheit ausführlicher gezeigt werden soll, in jeder Beziehung identisch mit dem Hydrojodcinchonin, welches aus Cinchonin und Jodwasserstoffsäure entsteht, und mit der Hydrojodverbindung, welche das  $\beta$ -Isocinchonin liefert. Alle drei Salze, sowie die aus ihnen freigemachten Basen stimmen in Schmelzpunkt, in Löslichkeitsverhältnissen und quantitativ, sowie qualitativ in den Zersetzungsproducten überein, die sie mit alkoholischem Kali erhitzt geben.

### Cinchonin und Salpetersäure.

Salpetersäure wurde im Luftstrom vollständig entfärbt und hierauf auf das spec. Gew. 1.390 gebracht, welches einem Gehalt von 879  $g$  Salpetersäure im Liter, demnach einer nahezu 14fach normalen Säure entspricht.

Das Cinchoninbinitrat,  $C_{19}H_{22}N_2O(HNO_3)_2$ , dessen Beschreibung ich in der Literatur nicht aufgefunden habe, entsteht sehr leicht in prächtigen, gut ausgebildeten Prismen, wenn das Cinchoninbisulfat mit der berechneten Menge Baryumnitrat ausgefällt und das Filtrat vom Baryumsulfat eingedampft wird. Man vermeide allzustarkes Einengen, da sonst Gelbbraunfärbung und saurer Geruch auftreten. Am zweckmässigsten engt man bis zum dünnen Syrup ein und fügt dann das gleiche Volum Alkohol zu. Das Salz krystallisirt dann zum grössten Theil in grossen, glänzenden Prismen. Das Salz verliert bei 100° so gut wie nichts an Gewicht, ist also krystallwasserfrei, in Wasser und Alkohol in der Kälte ziemlich schwierig, in der Hitze aber leicht löslich.

7.17  $g$ , entsprechend 5  $g$  Cinchonin, wurden in 30  $cm^3$  14fach normaler Salpetersäure gelöst, die, wie erwähnt,

vollständig farblos war und 47 Stunden bei 25° in den Thermostaten gestellt. Die mit dem gleichen Volum Wasser verdünnte und mit 50  $cm^3$  Alkohol vermischte Lösung wurde mit  $NH_3$  ausgefällt, nach vollständigem Erkalten filtrirt, das Filtrat eingedampft und nach Zusatz von etwas  $NH_3$  hintereinander mit 50, 25 und 25  $cm^3$  Äther ausgeschüttelt. Der Ätherrückstand war ganz krystallinisch; er wurde mit wenig Äther behandelt, der wieder nur Krystalle hinterliess. Da  $\alpha$ -Isocinchonin immer ölig zurückbleibt, ist es gewiss nicht vorhanden. Die beiden Krystallisationen brauchten 0·2, beziehungsweise 0·05  $cm^3$  Normal-HCl zur Neutralisation, während eine gleichconcentrirte Salzsäure in derselben Zeit eine 7·25  $cm^3$  Normal-HCl äquivalente Menge von  $\alpha$ -Isocinchonin bildet.

Damit ist festgestellt, dass Salpetersäure unter Bedingungen, unter welchen Chlor-, Brom- und Jodwasserstoffsäure erhebliche Mengen Cinchonin in  $\alpha$ -Isocinchonin verwandeln, letzteres nicht bildet. Da aber Salpetersäure und Chlorwasserstoffsäure von 10 Mol. im Liter das gleiche Leitungsvermögen haben, ist der Unterschied darin zu suchen, dass nur die Salzsäure auf Cinchonin chemisch einzuwirken vermag.

---