

Alkaloide.

Begriff. Als Alkaloide bezeichnet man in der Regel stickstoffhaltige Pflanzenstoffe basischer Natur, die wie das Ammoniak mit Säuren krystallisirbare Salze liefern. Die Gruppe ist aber nicht scharf begrenzt. Früher nannte man wohl alle organischen Basen Alkaloide; in Frankreich geschieht dies noch jetzt; man unterscheidet dann natürliche und künstliche Alkaloide. Jetzt beschränkt man den Namen auf diejenigen organischen Basen, die ausschließlich aus Pflanzenstoffen gewonnen werden, oder doch zuerst aus Pflanzen dargestellt worden sind. Die aus dem Thierkörper gewonnenen Basen pflegt man nicht zu den Alkaloiden zu rechnen, bis auf eine Gruppe, die Ptomaine, welche eine gewisse Ähnlichkeit mit den Pflanzenbasen zeigen. Neuere Untersuchungen haben ergeben, daß viele Alkaloide in naher Beziehung zu dem Pyridin, C_5H_5N , stehen; Königs¹⁾ definiert deshalb die Alkaloide geradezu als diejenigen organischen in den Pflanzen vorkommenden Basen, welche Pyridinderivate sind. Dies ist insofern nicht zutreffend, als einige Pflanzenbasen, die ihren Eigenschaften nach in die Reihe der Alkaloide gehören, wie Theobromin und Caffein, keine Pyridinabkömmlinge sind. Andererseits sind Pyridin- (genauer Drychinolin-) Derivate künstlich dargestellt worden, welche hervorragende physiologische Eigenschaften mit den natürlichen Alkaloiden gemeinsam haben.

Geschichtliches. Die meisten Pflanzenalkaloide sind am Anfange dieses Jahrhunderts isolirt worden; die giftigen und therapeutischen Eigenschaften, welche gewisse Pflanzen in Folge des Gehaltes an Alkaloiden zeigen, waren freilich schon von Alters her bekannt und benutzt.

Fourcroy, Berthollet im Jahre 1792, und Bauquelin im Jahre 1806 haben die Chinarrinde untersucht, aber das wirksame Princip daraus nicht dargestellt; letzterer giebt indessen bereits an, daß dasselbe einen Galläpfelaufguß fälle und bei der Destillation Ammoniak liefere.

Zu gleicher Zeit wurde von verschiedenen Seiten das Opium untersucht. Derosne, Apotheker in Paris, beschrieb 1802 ein „Opiumsalz“, welches je nach der Darstellung Narcotin oder Morphin gewesen sein muß. Er hielt beide Stoffe für identisch, erwähnt auch die alkalische Reaction der Lösung, die er aber einer Verunreinigung mit fixem Alkali zuschreibt. Auch Séguin scheint Morphin in Händen gehabt zu haben. Er beschreibt 1804 die durch Alkali erhaltene Fällung eines Opiumauszuges und die Krystalle, welche er durch Umkrystallisiren des Niederschlages aus Alkohol erhalten hat. Er erwähnt auch die Löslichkeit der Krystalle in Säuren.

Der Ruhm, das Morphin, und damit das erste Alkaloid überhaupt, als einheitlichen Körper dargestellt und

beschrieben und als Pflanzenbase erkannt zu haben, gebührt dem Apotheker Sertürner in Hameln. Seine ersten Untersuchungen über das Opium sind im Jahre 1805 ausgeführt worden. Er entdeckte dabei die im Opium vorkommende Meconsäure und einen krystallisirbaren Körper (*principium somniferum*), der mit Säuren salzartige Verbindungen einzugehen scheint. Im Jahre 1817 sprach er sich zweifellos über die basische Natur dieses Körpers aus und gab ihm einen bestimmten Namen; die Abhandlung ist betitelt: „Ueber das Morphin, eine neue alkalische Grundlage, und die Meconsäure, als Hauptbestandtheile des Opiums.“ Die Arbeit Sertürner's regte zu vielen neuen Untersuchungen über das Opium und andere arzneilich verwendete Pflanzenstoffe an, in der Hoffnung, aus diesen die wirksamen Bestandtheile zu gewinnen. Es wurde denn auch in rascher Aufeinanderfolge eine große Anzahl von Alkaloiden entdeckt. Noch im Jahre 1817 isolirte Robiquet das Narcotin, dann wurde das Strychnin 1818 von Pelletier und Caventou entdeckt, das Veratrin 1818 von Meißner, das Brucin 1819 von Pelletier und Caventou, das Piperin von Derstedt, Chinin und Cinchonin 1820 von Pelletier und Caventou, Caffein von Künze, 1832 das Codein von Robiquet, 1833 Atropin, Aconitin, Colchicin und Hyoscyamin von Geiger und Hesse.

Bis gegen 1830 waren nur feste aus Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff und Sauerstoff bestehende Pflanzenbasen dargestellt worden. Die erfolglosen ersten Versuche früherer Chemiker, durch Destillation die Basen zu gewinnen, hatten wohl nicht zur Prüfung auf flüchtige Basen eingeladen. Das erste flüchtige und sauerstofffreie Alkaloid, das Coniin, wurde 1827 von Giesecke entdeckt, 1832 von Geiger rein dargestellt. Hierauf folgte 1828 die Entdeckung des Nicotins von Reimann und Posselt, das 1836 von Boutron und Henry genauer untersucht wurde.

Infolge dieser Entdeckungen konnte man den festen unorganischen Alkalien die sauerstoffhaltigen Alkaloide, dem unorganischen flüchtigen Ammoniak die sauerstofffreien Alkaloide zur Seite stellen. Dadurch war zugleich ein Weg zur Erforschung der Constitution der Alkaloide gewiesen.

Vorkommen. Die alkaloidhaltigen Pflanzen gehören der großen Mehrzahl nach zu den Dicotyledonen; von Monocotyledonen enthält die Familie der Colchiceen Pflanzenbasen; in den Acotyledonen, besonders den Pilzen, sind ohne Zweifel Alkaloide vorhanden; aber erst wenige, wie das Muscarin, sind rein dargestellt worden. Besonders reich an Alkaloiden sind die Familien der Solanaceen und Papaveraceen, anscheinend ganz frei davon einige hervorragende Pflanzenfamilien, wie die

¹⁾ Königs, Studien über die Alkaloide, München 1880.

Gramineen, Labiaten und Compositen. Meistens enthalten die Familien, ja die einzelnen Gattungen besondere Alkaloide, häufig deren mehrere; seltener ist es, daß ein Alkaloid, wie z. B. das Berberin oder das Caffein, in mehreren Pflanzenfamilien vorkommt.

Die Alkaloide kommen in reichlichster Menge in den Früchten und Samen, bei baumartigen Gewächsen in der Rinde vor. Sie sind meistens mit allgemein verbreiteten Pflanzen Säuren, wie Aepfelsäure und Gerbsäure, verbunden; bisweilen sind sie auch mit Säuren vereinigt, die den betreffenden Pflanzen eigenthümlich sind; so die Opiumalkaloide mit Meconsäure, die Chinaalkaloide mit Chinasäure.

Allgemeine Eigenschaften. Prüfung auf Alkaloide. Alle Alkaloide enthalten Stickstoff, der in gebräuchlicher Weise durch Erhitzen der Substanz mit ein wenig Natrium nachzuweisen ist. Die meisten Alkaloide bläuen rothes Lackmuspapier, indessen nicht alle, das Colchicin zeigt diese Reaction nicht. Sie sind meistens wenig löslich in Wasser; die salzsauren Salze lösen sich in Alkohol, wodurch sie sich vom Salmiak unterscheiden.

Ein allgemeines Reagens, welches die Alkaloide als solche zu erkennen gestattet, giebt es nicht. Man muß zur Prüfung in der Regel eine Reihe von Reactionen ausführen.

Die hauptsächlichsten Reagentien, die zur Prüfung auf Alkaloide verwendet werden, sind die folgenden:

1. Gerbsäure. Durch diesen Stoff (Lösung von 1 Th. Gallusgerbsäure in 8 Wasser und 1 Alkohol) wird eine große Anzahl Alkaloide gefällt; aber auch andere Substanzen werden dadurch ausgefällt. Durch feuchtes Bleiorxydhydrat kann man aus dem in Alkohol löslichen Niederschlage das Alkaloid in Freiheit setzen.
2. Jod-Jodkaliumlösung (5 Th. Jod, 10 Jodkalium und 100 Wasser) ruft braune, meistens in Alkohol lösliche Niederschläge hervor.
3. Wismuthjodid-Jodkaliumlösung fällt aus wässriger mit Schwefelsäure angesäuertem Lösung.
4. Quecksilberjodid-Jodkaliumlösung (Lösung von 13,546 Quecksilberchlorid und 49,80 Jodkalium in einem Liter Wasser) fällt aus neutralen Alkaloidsalzlösungen weiße oder hellgelbe, theils amorphe, theils krystallinische Niederschläge.
5. Cadmiumjodid-Jodkaliumlösung erzeugt Fällungen, die im Ueberschusse des Reagens, sowie in Alkohol löslich sind.
6. Platinchloridlösung (1:20) fällt fast alle Alkaloide. Einige Niederschläge sind ziemlich löslich. Dieselben sind dem Platinsalmiak, $PtCl_4 \cdot 2NH_4Cl$, analog zusammengesetzt, und der Platinegehalt des Doppelsalzes kann zur Feststellung des Alkaloids dienen.
7. Goldchloridlösung (1:20) fällt Doppelverbindungen, die oft durch das Licht, auch wohl durch heißes Wasser zersetzt werden. Sie sind dem Goldammoniumchlorid, $AuCl_3 \cdot NH_4Cl$, analog zusammengesetzt.
8. Quecksilberchlorid (Sublimat, 1:20) fällt die salzsauren Salze weiß.
9. Phosphormolybdän-saures Natrium fällt die salzsauren Lösungen. Man bereitet das Reagens,

indem man eine salpetersaure Lösung von molybdän-saurem Ammonium mit phosphorsaurem Natrium fällt und den gut ausgewaschenen gelben Niederschlag in Soda löst, die Lösung zur Trockene verdampft und den Rückstand erbigt, bis alles Ammoniak verjagt ist, und dann denselben unter Zusatz von Salpetersäure in Wasser löst. Die gelben Niederschläge sind dem phosphormolybdän-sauren Ammonium ähnlich. Einige derselben sind mit blauer (Coniin, Aconitin) oder grüner Farbe (Brucin, Codein u. s. w.) in Ammoniak löslich. Sie sind in Alkohol, Aether und verdünnten Mineralsäuren (mit Ausnahme der Phosphorsäure) unlöslich oder schwer löslich, in kaustischen und kohlen-sauren Alkalien löslich.

10. Phosphorwolframsaures Natrium, durch Zusatz von Phosphorsäure zu wolframsaurem Natrium hergestellt, verhält sich ähnlich wie das vorige Reagens.

11. Eine frischbereitete Lösung von 0,01 g molybdän-saurem Natrium in 10 ccm concentrirter Schwefelsäure (Froehde's Reagens) erzeugt mit mehreren Alkaloiden charakteristische Farbenreactionen.

12. Phosphorantimon-säure. Man bereitet das Reagens nach F. Schulze durch Eintropfeln von Antimonpentachlorid (1 Th.) in eine wässrige Lösung von phosphorsaurem Natrium (3 Th.). Die Niederschläge, welche dadurch in schwefelsauren Alkaloidlösungen hervorgerufen werden, sind amorph und meistens weiß.

Die Alkaloide zeigen in ihrer Mehrzahl die Eigenschaft, starke physiologische Wirkungen auf den Organismus auszuüben. Viele finden deshalb eine medicinische Anwendung und werden zu dem Zwecke fabrikmäßig dargestellt. Auch die Wirksamkeit zahlreicher als Arzneimittel angewandeter Pflanzen und aus denselben hergestellter Präparate beruht auf deren Gehalt an Alkaloiden. Die toxischen Eigenschaften dieser Stoffe, besonders derjenigen, welche Handelsartikel sind, veranlassen nicht selten die Anwendung derselben zu verbrecherischen Zwecken. Der gerichtliche Chemiker hat daher oft die Aufgabe, in den Organen des menschlichen Körpers nach Alkaloiden zu forschen.

Darstellung der Alkaloide. Am einfachsten ist die Gewinnung der flüchtigen Alkaloide auszuführen. Obgleich der Siedepunkt derselben erheblich über dem des Wassers liegt, verflüchtigen sie sich doch bei der Destillation mit Wasserdämpfen. Die zerkleinerten Pflanzentheile werden unter Zusatz von Kalk oder Alkalien mit Wasser versetzt und der Destillation unterworfen. Das Destillat wird mit Salzsäure oder Schwefelsäure neutralisirt und zur Trockene verdampft. Aus dem Rückstande wird das Salz mit Aetherweingeist extrahirt. Das aus der Lösung krystallisirte Salz wird mit einer concentrirten Lösung von Kalihydrat zersetzt und die freie Base in Aether gelöst, die ätherische Lösung wird verdampft, die freie Base mittelst festen Kalihydrats entwässert und der Rectification im Wasserstoffströme oder im luftverdünnten Raume unterworfen.

Zur Gewinnung der festen nicht flüchtigen Alkaloide werden die betreffenden Vegetabilien fein gepulvert und mit angesäuertem Wasser ausgekocht. Die Lösung wird mit Kalk- oder Magnesiamilch, oder Kali, Soda, Ammoniak, versetzt. Der Niederschlag, welcher außer dem

Alkaloid noch harzige und Farbstoffe, sowie event. einen Ueberschuß des Fällungsmittels oder schwefelsauren Kalk enthält, wird abfiltrirt, ausgepreßt, getrocknet und mit Alkohol extrahirt. Der Auszug wird der Destillation unterworfen. Aus dem Rückstande krystallisirt das Alkaloid allmählig aus. Dasselbe ist noch stark gefärbt und wird zur Reinigung in Säure gelöst und in dieser Lösung mit Thierkohle behandelt. Das Filtrat wird durch Alkali gefällt und die Fällung aus Alkohol umkrystallisirt.

Nach einem anderen Verfahren werden die Pflanzenauszüge mit basisch essigsaurem Blei versetzt. Der voluminöse Niederschlag besteht aus dem Bleisalze der mit dem Alkaloid verbunden gewesenen Säure und Verbindungen mit Farbstoffen, Harzen u. s. w. Das Filtrat enthält das essigsaure Salz der Alkaloide und den Ueberschuß des Bleisalzes. Nach dem Ausscheiden des Bleies mittelst Schwefelwasserstoffs dampft man das Filtrat zur Krystallisation ein, fällt aus dem unreinen Salze die Base mit Alkali und krystallisirt jene aus Alkohol um.

Man kann auch von vornherein das Alkaloidsalz mit einem Alkali (Kalk) zersetzen und dann die freie Base durch Alkohol oder ein anderes Lösungsmittel extrahiren. Die alkoholische Lösung enthält neben dem Alkaloid noch viel harzige und andere Stoffe. Man bindet deshalb das Alkaloid an eine Säure und filtrirt die wässerige Lösung, aus der man jenes durch Fällen und Umkrystallisiren rein darstellt.

Bisweilen empfiehlt es sich, die Pflanzen in einem Extractionsapparate zunächst mit einer Ammoniaklösung zu behandeln und dann das Alkaloid mit angesäuertem Wasser zu gewinnen.

Einige Alkaloide lösen sich im Ueberschusse des alkalischen Fällungsmittels, z. B. das Morphin in Kalihydrat und fixen Alkalien, das Chinin in wässrigem Ammoniak. Dies ist natürlich bei der Wahl des Fällungsmittels zu berücksichtigen. Solanin wird schon in der Kälte durch verdünnte Mineralsäuren zersetzt, die also bei der Extraction dieses Alkaloids nicht benutzt werden dürfen. Andere, wie Aconitin, Atropin, Hyoscyamin, zersetzen sich schon in wässriger Lösung allmählig. Hier muß Weingeist als Extractionsmittel benutzt werden, dessen Anwendung überhaupt da am Platze ist, wo erhebliche Mengen Pflanzenschleim, Eiweiß, Gummi vorhanden sind, Stoffe, die in wässrige, aber nicht in alkoholische Lösung übergehen. Man versetzt dann die Lösung mit Alkali, filtrirt vom ausgeschiedenen Chlorophyll, sättigt das Filtrat mit Schwefelsäure, destillirt den Weingeist ab und zersetzt das schwefelsaure Salz in wässriger Lösung mit Soda.

Die in Wasser leicht löslichen und nicht flüchtigen Alkaloide (Colchicin, Curarin u. a.) führt man in schwer lösliche Verbindungen über, wozu sich besonders Phosphormolybdänsäure oder Phosphorwolframsäure eignet. Das mit angesäuertem Wasser bereitete Extract wird mit Bleiessig gefällt, das Filtrat durch Schwefelsäure oder Schwefelwasserstoff vom Blei befreit und dann mit phosphormolybdänsaurem Natrium gefällt. Der Niederschlag wird etwas ausgewaschen und mit kohlenstoffsaurem Calcium oder Baryum bei einer 100° nicht übersteigenden Temperatur eingetrocknet. Durch siedenden Alkohol bringt man dann die in Freiheit gesetzte Base in Lösung.

Auch Tanninlösung läßt sich zur Fällung der Alkaloide mit Vortheil verwenden. Die Fällung muß bei möglichst neutraler Reaction stattfinden. Der Niederschlag wird mit Bleiglätte oder Bleioxydhydrat auf dem Wasserbade erwärmt, bis alle Gerbsäure gebunden ist, und dann mit Alkohol extrahirt. Das Filtrat darf durch Eisenchlorid nicht dunkel gefärbt werden.

Wenn mehrere Alkaloide zusammen vorkommen, so müssen oft sehr umständliche Trennungsoperationen ausgeführt werden, die sich auf die verschiedene Löslichkeit der Alkaloide in Lösungsmitteln (Alkohol, Aether, Chloroform zc.) gründen.

Da bei der Darstellung der Alkaloide im Großen der Preis des Hauptextractionsmittels, des Alkohols, ins Gewicht fällt, so hat man neuerdings die Petroleum- oder Steinkohlentheerölze zur Extraction verwendet. Die Lösungen werden in einem Behälter unter Umrühren mit angesäuertem Wasser vermischt. Nachdem die wässrige von der Oelschicht sich getrennt hat und jene durch eine geeignete Vorrichtung abgezogen ist, wird dieselbe mit Thierkohle zum Sieden erhitzt, concentrirt und gefällt. Das Lösungsmittel kann von Neuem benutzt werden.

Physikalische Eigenschaften. Der Siedepunkt der flüssigen Alkaloide ist nicht leicht festzustellen, da dieselben hartnäckig Spuren des Lösungsmittels zurückhalten.

Die festen sauerstoffhaltigen Basen sind farblos und meistens krystallisirbar. Doch tritt die Krystallisation oft nur schwierig ein und ist von der Natur des Lösungsmittels beeinflusst. Aehnlich ist es mit den Salzen; die Thebainsalze z. B. krystallisiren nicht aus Wasser, wohl aber aus Alkohol.

Löslichkeit. Die Alkaloide sind in Wasser theils nicht, theils wenig löslich. Das Hauptlösungsmittel ist Alkohol.

Von Aether werden aufgenommen: Nicotin, Coniin, Brucin, Delphinin, Veratrin, Narcotin, Strychnin, Atropin, Aconitin, Chinin, Codein, Eserin, Hyoscyamin, Pilocarpin; dagegen nicht: Morphin, Cinchonin u. a.

Aus alkalischer Lösung gehen in Chloroform über: Caffein, Curarin, Chinin, Cinchonin, Emetin, Morphin, Muscarin, Solanin, Theobromin, Narcotin u. a. m.

Ferner sind Benzol und andere Kohlenwasserstoffe Lösungsmittel. Man kann Pflanzen auch durch Erhitzen mit Del extrahiren, wobei durch das vorhandene Wasser wahrscheinlich eine geringe Menge Del verseift wird und die freigewordene fette Säure sich mit dem Alkaloid zu einem in dem Oele löslichen Salze verbindet.

Drehung der Polarisationsebene des Lichtes. Viele Alkaloide drehen die Ebene des polarisirten Lichtstrahles, und zwar meistens nach links. Wenn die Basen in Säuren gelöst sind, so vermindert sich bald ihr Rotationsvermögen, bald nimmt dasselbe zu. Narcotin dreht im freien Zustande nach links, in Verbindung mit Säuren nach rechts.

Das Rotationsvermögen wird gewöhnlich auf den gelben, der Linie *D* entsprechenden, Lichtstrahl bezogen, $[\alpha]_D$ bedeutet den betreffenden Drehungswinkel. Bei den in der Folge vorkommenden Angaben bedeutet t die Temperatur beim Versuche, c die Concentration der Lösung, d. h. die Anzahl Gramme in 100 ccm Lösung.

Dudemans¹⁾ hat aus einer ausführlichen Arbeit über das Verhalten der Alkaloide gegen das polarisirte Licht folgende Schlüsse gezogen.

1. Das Rotationsvermögen der einsäurigen Basen, wie es sich in den wässerigen Lösungen der neutralen Salze zeigt, ist für alle Salze dasselbe, unabhängig von der Natur der Säure. Geringe Unterschiede rühren von einer partiellen Dissociation des Salzes her.

2. Bei einem neutralen, in Wasser nicht dissociirten Salze ist das Rotationsvermögen das Maximum der an den Salzen der betreffenden Base überhaupt beobachteten Rotationsgrößen.

3. Für zweisäurige Basen ist das Rotationsvermögen in jeder Reihe der Salze verschieden. In den basischen Salzen ist es in der Regel schwächer als in den neutralen.

4. Es ist wahrscheinlich, daß das spezifische Drehungsvermögen für alle Salze ein und derselben zweisäurigen Base dasselbe ist, und daß die beobachteten Verschiedenheiten allein auf die mit der Säure veränderliche Dissociation in der wässerigen Lösung zurückzuführen sind.

5. Es ist wahrscheinlich, daß für die basischen Salze einer und derselben Base das spezifische Drehungsvermögen dasselbe ist, und daß Verschiedenheiten von einer partiellen Zersetzung herrühren.

Die Wärme übt in der Regel eine merkliche Wirkung auf die Rotationsgröße aus, was vermuthlich, wie bei den Chininsalzen, in molecularen Umlagerungen seinen Grund hat.

Die Verschiedenheiten in dem Drehungsvermögen, welche in so hohem Grade durch die Temperatur, die Natur des Lösungsmittels und die Menge der gelösten Substanz bedingt werden, lassen den Gebrauch des Polarisationstruments für die Analyse eines Alkaloidgemisches weniger geeignet erscheinen, als zur Bestimmung der Reinheit eines isolirten Alkaloids.

Einwirkung der Wärme. Die Alkaloide sind gegen Temperaturerhöhungen empfindlich; schon bei 70° etwa tritt häufig Gelbfärbung ein und man soll beim Trocknen derselben eine höhere Temperatur als 50° vermeiden. Einige verlieren, ohne eine Aenderung der Zusammensetzung zu erleiden, bei erhöhter Temperatur Krystallisationswasser, so das Morphin bei 120°. Einige verflüchtigen sich bei vorsichtigem Erhitzen. Auch moleculare Umwandlungen in isomere Körper treten auf; so verwandelt sich Chinin in das isomere Chinicin; die beiden Basen Chinidin und Cinchonin in Chinicin und Cinchonin. Gewisse Alkaloide entwickeln beim Erhitzen Ammoniak, Methylamin und andere Amine, andere Wasser, Kohlenstoffverbindungen und werden zu neuen Basen.

Das Licht wirkt auf manche Alkaloide ein, auch bei Ausschluß des Luftsaurostoffes, und verändert sie in ihrem chemischen Bestande. Chinin, dessen schwefelsaure Lösung eine schön grüne Fluorescenz zeigt, wandelt sich in nicht fluorescirendes Chinicinsalz um. Flüssiger hat beobachtet, daß eine dem Sonnenlichte ausgesetzte wässerige Lösung von Chinin braun wird und einen flockigen, von ihm Chiniretin genannten, Körper ausscheidet.

Einwirkung der Electricität. Passaigne hat aus einem Opiumauszuge, den er der Einwirkung des

galvanischen Stromes unterwarf, am negativen Pole reines Morphin, am positiven Meconsäure erhalten. Diese Thatsache zeigt, daß das Morphin als solches im Opium enthalten ist und nicht erst durch die Behandlung des letzteren mit Alkali sich bildet.

Später hat Bourgoïn¹⁾ die Einwirkung des elektrischen Stromes auf die Alkaloide genauer untersucht. Die durch Elektrolyse der schwefelsauren Salze von Atropin, Brucin, Strychnin, Codein und Chinin beobachteten Thatsachen führen ihn zu folgenden Schlüssen:

1. Der elektrische Strom zerlegt die Alkaloidsalze in wässriger Lösung; die Säure scheidet sich am positiven Pole ab, das Alkaloid am negativen. 2. Die Flüssigkeit am positiven Pole, besonders wenn die Lösung sauer ist, nimmt eine Färbung an, wie sie gewöhnlich die Einwirkung von Salpetersäure auf das Alkaloid hervorbringt. 3. Das am positiven Pole entwickelte Gas ist ein Gemenge von Sauerstoff, Kohlenensäure und Kohlenoxyd. 4. Unabhängig von diesen Gasen können sich verschiedene Producte durch Zersetzung des Alkaloids unter Einfluß des Sauerstoffs bilden. Was diesen letzten Punkt anbelangt, so wurde bei der Elektrolyse des schwefelsauren Atropins das Auftreten von Bittermandelöl, bei der des Cinchonins die Bildung von Chinolin (durch Babo) beobachtet.

Chemische Eigenschaften. Einwirkung von Reductionsmitteln. Die Alkaloide können sowohl durch Wasserstoff, der mittelst Natriumamalgams, als auch durch solchen, der aus Säuren und Zink entwickelt wird, in Hydroverbindungen umgewandelt werden, so das Cotarnin, $C_{12}H_{13}NO_3$, in Hydrocotarnin, $C_{12}H_{15}NO_3$. Bisweilen tritt durch Einwirkung von Zink und Säure Wasseraufnahme ein, so wird das Chinin, $C_{20}H_{24}N_2O_2$, umgewandelt in Hydrochinin, $C_{20}H_{26}N_2O_3$.

Wird ein Alkaloid mit Zinkstaub auf schwache Rothgluth erhitzt, so oxydirt sich das Zink und es treten wasserstoffreichere Zersetzungsproducte auf. Morphin liefert auf diese Weise Ammoniak, Pyrrol, Pyridin, Trimethylamin, Phenanthren und Phenanthrenchinolin.

Zodwasserstoff reducirt meist unter Bildung von Kohlenwasserstoffen, deren Untersuchung ein Licht auf die Constitution des Alkaloids werfen können.

Einwirkung der Halogene. Chlor wirkt substituierend; so werden im Strychnin nach einander 3 At. Wasserstoff, im Codein wird 1 At. durch Chlor ersetzt. Bei Gegenwart von Wasser kann auch Kohlenstoff austreten.

Durch Einwirkung von Chloriden organischer Säuren werden die Säureradicalen in das Alkaloid eingeführt; so kennt man ein Benzoyl- und Acetylchinin.

Brom wirkt wie das Chlor substituierend. Das entstandene bromwasserstoffsaure Salz des gebromten Productes kann sich aber oft noch mit Brom vereinigen; so entsteht durch Einwirkung von Brom auf eine ätherische Lösung von Nicotin, $C_{10}H_{14}N_2$, ein Körper, $C_{10}H_{12}Br_2N_2 \cdot HBr \cdot Br_2$.

Aus den Bromsubstitutionsproducten kann durch Behandlung mit Alkali Bromwasserstoff eliminirt werden.

¹⁾ Journ. de pharm. et de chim. [5], 8, 300.

¹⁾ E. Bourgoïn, Des alcalis organiques, 1869.

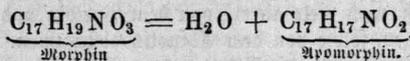
Aus dem Monobromconiin, $C_8H_{16}BrN$, hat A. W. Hofmann die Base, $C_8H_{15}N$, dargestellt.

Jod wirkt weniger energisch ein als Chlor und Brom; es entstehen meistens amorphe Additionsproducte, seltener Substitutionsproducte. Wenn eine Lösung von jodwasserstoffsaurem Strychnin mit jodsaurem Strychnin versetzt wird, so bildet sich ein Niederschlag von Jod und Jodstrychnin.

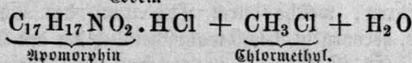
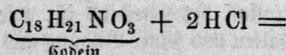
Einwirkung von Basen. Unter den Producten, die sich bei der Destillation eines Alkaloides mit Kalihydrat entwickeln, findet man fast immer Methyamin, ferner Basen der Pyridingruppe. Die Producte sind indessen verschieden je nach den Mengenverhältnissen von Alkali und Alkaloid, und besonders je nach der Einwirkungstemperatur.

Häufig zerlegen sich die Alkaloide unter dem Einflusse der fixen Alkalien so, daß ein basisches, flüchtiges Product, welches den gesammten Stickstoff der Alkaloide enthält, und ein stickstofffreier saurer Körper entsteht.

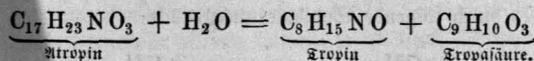
Einwirkung der Säuren. Salzsäure übt je nach der Concentration und der Temperatur verschiedene Wirkungen aus. Wird Morphin mit Salzsäure erhitzt, so tritt Wasser aus, und es bildet sich Apomorphin:



Das homologe Codein giebt bei gleicher Behandlung außerdem zur Bildung von Chlormethyl Veranlassung:



Concentrirte Salzsäure zersetzt Atropin in Tropin und Tropasäure:



Salpetersäure kann entweder Nitrosubstitutionsproducte liefern, z. B. Nitrocodein, $C_{18}H_{20}(NO_2)NO_3$, oder das Alkaloid zersetzen, wobei die Zerzeugungsproducte nitriert werden, oder den Austritt von Wasserstoff bewirken unter Bildung von Wasser, oder die Oxydation auch auf den Kohlenstoff ausdehnen.

Schwefelsäure bewirkt je nach der Concentration Verkohlung oder die Bildung von Condensationsproducten, oder sie wirkt hydrolytisch, indem das Alkaloid durch Einwirkung von Wasser in zwei oder mehrere Körper zersetzt wird. Schwefelsäure verursacht ferner, besonders wenn ein Oxydationsmittel zugegen ist, häufig eigenthümliche Färbungen, die zur Erkennung des betreffenden Alkaloids dienen können.

Einwirkung organischer Radicale. Die Alkaloide können als Ammoniakderivate angesehen werden. Diese werden je nach der Anzahl der substituirtten Wasserstoffatome in primäre, secundäre und tertiäre Amine eingetheilt, wozu noch Derivate des Ammoniumoxydhydrats kommen. Um die Constitution der Alkaloide in dieser Beziehung zu prüfen, wendet man das gebräuchliche Mittel an, man läßt ein Jodalkyl (Jodmethyl, Jodäthyl etc.) einwirken.

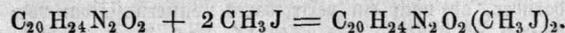
Wenn letzteres von der organischen Base so zersetzt wird, daß sich der betreffende Alkohol und das Jodür der Base bildet, so liegt eine quaternäre Base vor, die sich ganz wie Kalihydrat verhält. Wenn eine Alkylgruppe aufgenommen wird und dann eine quaternäre Base entsteht, die einer ferneren Aufnahme von Alkoholradicalen nicht mehr fähig ist, so ist das Alkaloid eine tertiäre Base. Solche sind Morphin, Chinin, Cinchonin, Nicotin u. a.

Secundäre Basen sind diejenigen, die nach einander zwei Alkylgruppen aufnehmen können. Dahin gehören Coniin und Piperidin.

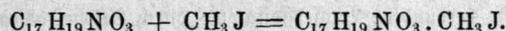
Von primären Aminen, die nach einander drei Alkoholradicale aufnehmen können, findet sich keines unter den Alkaloiden.

Die Jodide der quaternären Basen sind krystallisirbar und liefern bei der Behandlung mit Silberoxyd und Wasser das Drydhydrat der Base.

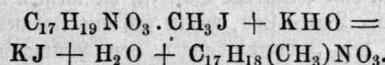
Aus Alkaloiden mit zwei Atomen Stickstoff, also Diaminen, können dialkylirte Additionsproducte entstehen. Chinin liefert das Jodid des Dimethylchinins:



Die Jodalkylverbindungen der Alkaloide, welche tertiäre Monamine sind, geben bei der Behandlung mit Kalilauge nicht das Drydhydrat, sondern ein Substitutionsproduct, indem das Alkoholradical ein Wasserstoffatom des Alkaloidradicals ersetzt. Es entsteht z. B. aus Morphin und Methyljodid das Jodid des Methylmorphins:



Dies liefert mit Kalilauge nicht die quaternäre Base, $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot CH_3 \cdot OH$, sondern methylylirtes Morphin:



Letztere Base kann sich offenbar wiederum mit 1 Mol. Jodmethyl verbinden.

Im Allgemeinen vermag das Verhalten der Alkaloide gegen Jodmethyl und analoge Stoffe einen gewissen Aufschluß über die Constitution derselben zu geben.

Constitution der Alkaloide. Nachdem man erkannt hatte, daß alle Alkaloide Stickstoff enthalten, sprach Liebig 1830 auf Grund seiner Untersuchungen zuerst die Ansicht aus, daß die Basicität der Alkaloide nicht von ihrem Gehalte an Sauerstoff, sondern von dem an Stickstoff abhängt. Es mußte jedoch die Einschränkung gemacht werden, daß das Aequivalent eines Alkaloids, welches ein Aequivalent einer einbasischen Säure sättigt, nicht immer nur 1 At. Stickstoff enthält, sondern daß einsäurige Basen mit 2 At. Stickstoff vorkommen. Diese Thatsache widersprach auch der von Berzelius aufgestellten Theorie, nach welcher die Alkaloide als gepaarte Verbindungen des Ammoniacs angesehen wurden. Liebig, der aus Brucin oder Strychnin weder durch Oxydation mit Salpetersäure, noch durch Kochen mit Kalilauge Ammoniac erhalten hatte, auch nicht Harnstoff durch Einwirkung von Cyanaten, mußte aus diesem Grunde auch die Berzelius'sche Ansicht ver-

werfen. Er erklärte die Alkaloide für Verbindungen des Nucleales Amid, NH_2 , mit organischen Radicalem, also für substituirt Ammoniate.

Diese Substitutionstheorie erhielt eine große Stütze durch die Arbeiten von A. Wurz und von A. W. Hofmann, welche durch Einführung von Alkoholradicalem in das Ammoniakmolekül organische Basen künstlich darstellten. Durch weitere Erzeugung von Wasserstoff im Ammoniak bleibt der Rest NH und schließlich N mit den organischen Radicalem verbunden, oder es entstehen secundäre und tertiäre Amine, während die NH_2 -Verbindungen als primäre Amine bezeichnet werden.

A. W. Hofmann¹⁾ gab nun ein Verfahren an, welches erkennen läßt, ob eine organische Base ein primäres, secundäres oder tertiäres Amin ist. Wenn bei der Behandlung der Base mit dem Halogenderivat eines Alkohols, z. B. Jodmethyl, eine Jodverbindung entsteht, welche durch Erwärmen mit Alkali unter Ausscheidung von Jodwasserstoff zersetzt wird, so hat Substitution von Wasserstoff durch das Alkoholradical stattgefunden. Eine nochmalige Behandlung mit Jodmethyl giebt Aufschluß darüber, ob noch ein vertretbares Wasserstoffatom vorhanden ist. Wenn dies nicht der Fall ist, so entsteht beim Erhitzen mit Jodmethyl ein Körper, welcher durch die fixen Alkalien nicht verändert wird, welchem aber durch feuchtes Silberoxyd das Jod entzogen wird, indem an dessen Stelle die Hydroxylgruppe OH eintritt. Der nun entstandene, meist stark basische und in Wasser leicht lösliche Körper ist eine Ammoniumbase, d. h. ein Ammoniumoxydhydrat, in welchem sämmtliche mit dem Stickstoff verbundene Wasserstoffatome durch Alkoholradicale ersetzt sind. Dieses Verfahren hat man auch auf die natürlichen Alkaloide ausgedehnt und gefunden, daß z. B. das Coniin eine secundäre Base ist, die meisten Alkaloide aber tertiäre Basen sind, welche sich mit Jodmethyl also direct zu den Jodverbindungen von Ammoniumbasen vereinigen. Als Wurz die Dryacetylenbasen entdeckt hatte, bemerkte man die Analogie zwischen diesen und den sauerstoffhaltigen natürlichen Alkaloiden.

Während durch diese Thatsachen über die Constitution der Alkaloide, insoweit sie als Ammoniakderivate angesehen werden können, ein gewisses Licht verbreitet wurde, blieb man bis vor kurzer Zeit über die Constitution der Radicale, welche Wasserstoff in dem Ammoniakmoleküle erzeugen, im Unklaren, und auch bis heute ist diese Erkenntniß noch nicht so weit vorgeschritten, daß auf Grund derselben die völlige Synthese irgend eines Alkaloids gelungen wäre²⁾.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen den natürlichen und künstlichen organischen Basen besteht darin, daß die Alkaloide kein Ammoniak unter den Bedingungen entwickeln, unter welchen dies von den letzteren geschieht. Ueber diese festere Bindung des Stickstoffes haben neuere Untersuchungen wichtige Aufschlüsse gebracht. Diese Forschungen betreffen zunächst die Drydation der Alkaloide.

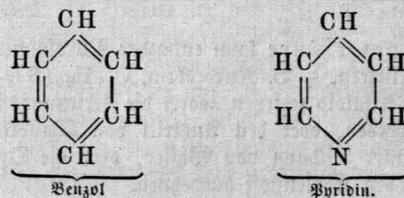
¹⁾ A. W. Hofmann, Ann. Chem. 80, 346; vergl. auch Planta u. Rekulé, Ann. Chem. 87, 1.

²⁾ Dabei ist vom Caffein und Theobromin abgesehen, die eine gewisse Sonderstellung den übrigen Alkaloiden gegenüber einnehmen.

Aus dem Nicotin erhielt Huber¹⁾ 1867 durch Behandlung mit dichromsaurem Kalium und Schwefelsäure eine Säure, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$, die er später als eine Pyridincarbon säure, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}.\text{COOH}$, erkannte. Dieselbe Säure erhielt Weidel²⁾ durch Drydation des Nicotins mittelst Salpetersäure, Laiblin³⁾ mittelst übermangansaurem Kalium. Bei der Destillation mit Kalk liefert dieselbe Pyridin, $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$. Hoogewerff und v. Dorp⁴⁾, sowie Ramsay und Dobbie⁵⁾ haben durch Drydation des Chinins, Chinidins, Cinchonins und Cinchonidins mit übermangansaurem Kalium eine Pyridintricarbon säure dargestellt. Königs⁶⁾ oxydirte 1878 das Piperidin, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, zu Pyridin, $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$. Auch zwischen den Opiumalkaloiden und dem Pyridin scheint ein genetischer Zusammenhang zu herrschen. Das Cotarnin, ein Spaltungsproduct des Narcotins, giebt bei der Drydation Apophyllensäure, aus welcher durch Einwirkung von Salzsäure bei 250° unter Abspaltung von Chlormethyl eine Pyridincarbon säure entsteht (v. Gerichten⁷⁾). Aus dem Verberin hat Weidel⁸⁾ eine Pyridintricarbon säure erhalten.

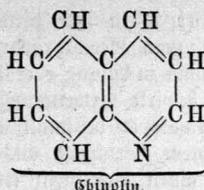
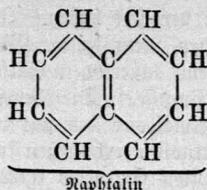
Diese Thatsachen lassen also verschiedene Alkaloide als Pyridinabkömmlinge erscheinen, und es ist wahrscheinlich, daß noch viele andere von dem Pyridin und seinen Homologen, sowie von dem Chinolin abstammen. Nach Königs ist „für die Alkaloide der Pyridinkern ebenso charakteristisch wie der Benzolkern für die aromatischen Verbindungen“.

Die Constitution des Pyridins ist, wie aus seinem chemischen Verhalten und seiner Bildung aus den Pyridincarbon säuren, welche durch Drydation des Chinolins entstehen, hervorgeht, höchst wahrscheinlich der des Benzols ähnlich. Es ist Benzol, in welchem eine dreiverthige (CH) -Gruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt ist. Wenn wir die Kekulé'sche Benzolformel acceptiren, so wird dies durch folgende Symbole ausgedrückt:



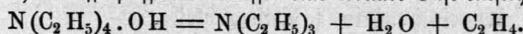
Ebenso wie die Constitution des Naphthalins durch die Vereinigung zweier Benzolmoleküle in der Weise, daß zwei Wasserstoffatome eines Benzols durch den Benzolrest, C_6H_4 , ersetzt werden, ausgedrückt wird, kann man durch Ersatz zweier Wasserstoffatome im Pyridin durch den Benzolrest, C_6H_4 , die Constitution des Chinolins, $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}$, darstellen, so daß folgende Analogie herrscht:

- ¹⁾ Huber, Ber. Chem. Ges. 3, 849.
²⁾ Weidel, Ann. Chem. 165, 328.
³⁾ Laiblin, Ber. Chem. Ges. 10, 2136.
⁴⁾ Hoogewerff u. v. Dorp, Ann. Chem. 196, 129.
⁵⁾ Ramsay und Dobbie, Journ. chem. Soc. 1879, 189.
⁶⁾ Königs, Ber. Chem. Ges. 1879, 12, 2341.
⁷⁾ v. Gerichten, Ber. Chem. Ges. 1880, 13, 1635.
⁸⁾ Weidel, Ber. Chem. Ges. 12, 410.

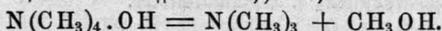


Wenn wir nun die zahlreichen Erfahrungen und Kenntnisse, welche wir über die Chemie der Benzol- und Naphthalinderivate besitzen, auf das Pyridin und Chinolin anwenden, so leuchtet ein, daß auf diesem Wege die Erforschung der Constitution und damit die künstliche Synthese der Alkaloide möglich sein wird.

Es kommt dabei noch eine Reaction in Betracht, welche A. W. Hofmann ¹⁾ beim Studium der organischen Basen entdeckt hat. Wenn eine Ammoniumbase der Einwirkung der Wärme ausgesetzt wird, so tritt eine Spaltung derart ein, daß neben einem ungesättigten Kohlenwasserstoffe und Wasser eine tertiäre Base entsteht:



Nur bei der methyilirten Ammoniumbase tritt statt des Aethyls und Wassers Methylalkohol aus:



Wenn die Ammoniumbase verschiedene Alkoholradicale und unter diesen auch die Methylgruppe enthält, so tritt letztere stets in das Molekül der tertiären Base ein. Wenn eine aromatische Gruppe in der Ammoniumbase vorhanden ist, so hat diese noch vor der Methylgruppe den Vorzug des Eintrittes in die tertiäre Base. Durch Einwirkung der Wärme auf die vollständig methyilirte Piperidinammoniumbase erhielt A. W. Hofmann ²⁾ nun neben Trimethylamin einen Kohlenwasserstoff Piperlylen, C_5H_8 , aus dem Coniin auf gleiche Weise das Conylen, C_8H_{14} . Wenn die Constitution dieser Kohlenwasserstoffe bekannt ist und dieselben auf anderem Wege dargestellt werden können, so ist durch Einführung von Ammoniak die Synthese der betreffenden Alkaloide zu erwarten.

Freilich sind nicht alle Alkaloide als Derivate des Pyridins und der verwandten Basen aufzufassen. Vom Caffein und Theobromin, welche Körper sich auch sonst in ihren chemischen Eigenschaften von den übrigen Alkaloiden unterscheiden, ist es nachgewiesen, daß sie in die Gruppe der Harnsäurederivate gehören.

Da die Erkenntniß von der Constitution der Alkaloide im Allgemeinen noch nicht so weit vorgeschritten ist, daß wir denselben mit Sicherheit die richtigen Stellen im chemischen Systeme geben können, so wollen wir die im Folgenden zu beschreibenden Alkaloide nicht in Rücksicht auf ihre chemischen Eigenschaften ordnen, sondern dieselben in alphabetischer Reihenfolge abhandeln. Dabei müssen wir uns wegen der großen Zahl der bekannten Alkaloide auf diejenigen beschränken, welche wegen ihrer Verwendung oder durch sonstige Ursachen allgemeinere Bedeutung erlangt haben.

Aconin, f. Aconitin.

¹⁾ A. W. Hofmann, Ann. Chem. 78, 263.

²⁾ A. W. Hofmann, Ber. chem. Ges. 1881, 14, 494; 659, 705.

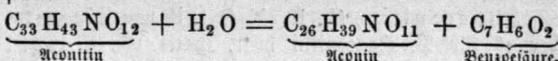
I. Aconitin, $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{NO}_{12}$, wurde im Jahre 1833 von Geiger und Hesse ¹⁾ im Sturmhut, Aconitum Napellus, entdeckt. Auch in anderen Aconitumarten finden sich Alkaloide, die zum Theil für identisch mit Aconitin, zum Theil für verschieden von diesem erklärt worden sind. Aus neueren Untersuchungen von Wright und Puff ²⁾ geht hervor, 1. daß A. Napellus wesentlich Aconitin, mitunter noch eine amorphe, zerseßliche Base, das Pitraconitin, liefert; 2. daß A. ferox neben amorphen Basen Pseudoaconitin; 3. die japanische Aconitwurzel Japacconitin enthält; 4. daß die als Napellin, Acolyctin, Lycocconin beschriebenen Alkaloide aus A. Lycocconum wesentlich identisch sind mit Aconin, einem Spaltungsproducte des Aconitins.

Darstellung. Die zerfeinerte Aconitwurzel wird mit 2,5 Th. Alkohol und 0,05 Th. Weinsäure extrahirt. Das durch Eindampfen der Lösung erhaltene Extract wird mit Wasser behandelt und die von ungelöstem Harz filtrirte wässrige Lösung zunächst durch Schütteln mit Petroleumäther von harzigen Stoffen befreit und dann mit kohlensaurem Kalium gefällt. Die Base wird dadurch gereinigt, daß man dieselbe in Aether löst, mittelst verdünnter Weinsäure der ätherischen Lösung wieder entzieht, die weinsaure Lösung mit Potasche fällt und den Niederschlag aus Aether umkrystallisirt. Durch Umkrystallisiren des bromwasserstoffsäuren Salzes kann man die Reinigung vollenden. Die Ausbeute beträgt etwa 0,03 Proc.

Eigenschaften. Das Aconitin krystallisirt in rhombischen Tafeln, die sich in Alkohol, Aether, Benzol und besonders Chloroform lösen und bei 183 bis 184° schmelzen. Die Reaction ist schwach alkalisch. Es bildet gut krystallisirende, aber leicht zerseßbare Salze.

Concentrirte Schwefelsäure löst mit gelber, alsbald in Rothviolett übergehender Farbe; concentrirte Salpetersäure farblos; concentrirte Phosphorsäure färbt bei 85° violett. Quecksilberkaliumjodid fällt noch Lösungen mit nur 0,00005 Proc. Gehalt Aconitin.

Mit alkoholischen Kali erwärmt, zerfällt das Aconitin in Benzoesäure und Aconin. Diese Zerseßung wird auch durch verdünnte Säuren bewirkt, jedoch findet daneben Wasserentziehung und Bildung von Apoaconitin statt:



Das Aconin wird beim Verdunsten der Chloroformlösung als glänzender, sehr hygroskopischer Firniß erhalten, welcher leicht löslich in Wasser, Alkohol, Chloroform, unlöslich in Aether ist. Schmelzpunkt 130°. Die Base ist sehr bitter, leicht oxydirbar, sie reducirt ammoniakalische Silberlösung, sowie Fehling'sche Lösung. Die Salze sind amorph.

Apoaconitin, $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{NO}_{11}$, erhält man durch Kochen von Aconitin mit 5 procentiger Schwefelsäure oder mit Weinsäure. Man scheidet die entstandene Benzoesäure durch Lösen in Aether ab und fällt mit Soda. Das zugleich gebildete Aconin bleibt in der Lösung. Auch aus den Mutterlaugen der Aconitin-

¹⁾ Ann. Chem. 7, 276.

²⁾ Journ. Chem. Soc. 33, 151; 35, 387.

darstellung kann man Apoaconitin durch Fälln mit Kaliumquecksilberjodid erhalten.

Das Apoaconitin enthält 1 Mol. Wasser weniger als Aconitin. Es bildet Krystalle vom Schmelzpunkte 185 bis 186°, die leicht löslich in Aether sind. Es ist ebenso giftig wie das Aconitin.

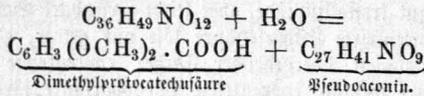
Auch das Aconin läßt sich durch Erhitzen mit Säuren in ein Anhydrid, das Apoaconin, $C_{26}H_{37}NO_{10}$, überführen.

Pikroaconitin, $C_{31}H_{45}NO_{10}$, wurde von Wright und Beckett aus einer Aconitwurzel des Handels dargestellt. Es bildet ein amorphes Pulver oder einen Firniß, ist sehr bitter und scheint nicht giftig zu sein. Die Salze krystallisiren gut.

Mit alkoholischer Kalilauge gekocht zerfällt die Base in Benzoesäure und Pikroaconin, $C_{24}H_{41}NO_9$.

Pseudoaconitin, $C_{36}H_{49}NO_{12} + H_2O$. Dieses krystallisirende Alkaloid ist das active Princip in den Knollen des in Ostindien einheimischen *Aconitum ferox*. Man gewinnt es in gleicher Weise wie das Aconitin. Aus der ätherischen Lösung krystallisirt das Pseudoaconitin in langen Nadeln oder kleinen körnigen Krystallen, die bei 80° 1 Mol. Krystallwasser verlieren und bei 104 bis 105° schmelzen. Bei 130° tritt Zersetzung ein. Es unterscheidet sich vom Aconitin durch seine Löslichkeit in Aether, Alkohol, Chloroform. In Wasser ist es kaum löslich. Die Salze des Pseudoaconitins sind in der Regel amorph, das Nitrat krystallisirt mit 3 Mol. Wasser. Die Base ist noch giftiger als das Aconitin.

Mit alkoholischer Natronlauge in zugeschmolzener Röhre auf 100° erhitzt, liefert es Dimethylprotocatechusäure und Pseudoaconin:



Beim Erhitzen auf 140° entsteht dabei das Anhydrid Apopseudoaconin, $C_{27}H_{39}NO_8$.

Wenn das Pseudoaconitin mit verdünnten Mineralsäuren erhitzt wird, so tritt Wasser aus und es bildet sich Apopseudoaconitin, ein mit 1 Mol. Wasser krystallisirender Körper. Wasserfrei schmilzt derselbe bei 102 bis 103°.

Japaconitin, $C_{66}H_{88}N_2O_{21}$, ist von Ringzett, der es für Pseudoaconitin hielt, später von Wright und Luff aus dem *Aconitum japonicum* dargestellt worden, dessen Alkaloidgehalt etwa dreimal größer ist, als der von *Aconitum napellus*. Es bildet Krystalle, die bei 184 bis 186° schmelzen. Die Base wird durch alkoholische Kalilauge in Benzoesäure und Japaconin, $C_{26}H_{41}NO_{10}$, zerlegt. Dies ist ein amorpher, weißgelber Körper, löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Aether.

Die Aconitbasen des Handels sind keine reinen Stoffe, sondern Gemenge verschiedener Basen, auf deren Zusammensetzung und Eigenschaften die Darstellungsweise von Einfluß ist. Man unterscheidet deutsches, englisches und französisches Aconitin, von denen das letzte das am stärksten giftige sein soll. Die verschiedenen Sturmhutarten wurden schon im Alterthume benutzt. Wie mit Schierling wurden Verbrecher damit hingerichtet, und die

Gallier sollen ihre Pfeile damit vergiftet haben. Jetzt giebt man Aconitpräparate gegen Neuralgien, Gicht, Rheuma in Lösung oder Pillenform, äußerlich in Salben. Es bewirkt Erweiterung der Pupille. Die deutsche Pharmacopöe bestimmet als Maximaldosis des mit verdünntem Weingeist aus Aconitknollen erhaltenen und zur dicken Consistenz eingedampften Extractes 0,02 g, der Aconittinctur, aus 1 Th. Aconitknollen und 10 Th. Weingeist bereitet, 0,5 g.

Antipyrin, s. Nairin.

Apoaconin, s. Aconitin.

Apoaconitin, s. Aconitin.

Apocaffein, s. Caffein.

Apochinamin, s. Chinaalkaloide.

Apochinidin, s. Chinaalkaloide.

Apochinin, s. Chinaalkaloide.

Apocinchonidin, s. Chinaalkaloide.

Apocinchonin, s. Chinaalkaloide.

Apomorphin, s. Opiumalkaloide.

Aricin, s. Chinaalkaloide.

II. Atropin (Daturin), $C_{17}H_{23}NO_3$, wurde von Wein ¹⁾ 1831 und unabhängig von ihm von Geiger und Hesse ²⁾ 1832 in der Tollkirsche, *Atropa Belladonna*, entdeckt. Das im Stechapfel, *Datura Stramonium*, vorkommende, Daturin genannte Alkaloid ist identisch mit Atropin. In beiden genannten Pflanzen kommt das Alkaloid in Gemeinschaft mit dem isomeren Hyoscyamin vor.

Darstellung. Der Saft der kurz vor der Blüthe gesammelten Belladonnapflanze wird erhitzt, damit Eiweißstoffe coaguliren. Das Filtrat wird alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der aus der Chloroformlösung nach Abtreiben des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird direct oder besser nach dem Lösen in verdünnter Schwefelsäure und Wiederausfällen durch Soda in 90 procentigem Alkohol gelöst. Aus der mit Thierkohle entfärbten Lösung scheidet sich beim Verdunsten zunächst das Atropin in weißen Nadeln ab, während das Hyoscyamin in der Mutterlauge bleibt.

Eigenschaften. Das Atropin krystallisirt in feinen Nadeln vom Schmelzpunkte 114°. Es ist löslich in Alkohol, Chloroform und Benzol. Aus der alkoholischen Lösung kann es durch Wasserzusatz auch in amorpher Form gefällt werden. Wird die concentrirte alkoholische Lösung in die fünffache Menge Wasser gegossen, so bildet sich ein ölgler Niederschlag, der sich alsbald in glänzende Krystallnadeln umwandelt. 1 Th. löst sich in 300 Th. kaltem und 58 Th. kochendem Wasser. Beim Erhitzen mit concentrirter Schwefelsäure tritt ein Duft nach Drangenblüthen auf. Durch Drydation mit Chromsäure bildet sich Benzoesäure.

Tannin, Kaliumquecksilberjodid, Pikrinsäure fällen Atropinlösungen.

¹⁾ Ann. Chem. 6, 67.

²⁾ Ann. Chem. 5, 43; 6, 44.

Charakteristisch ist das Goldchloriddoppelsalz. Es fällt gewöhnlich in Form eines Deles aus, welches bald fest wird und aus mit Salzsäure angesäuertem Wasser leicht krystallisirt erhalten werden kann. Das getrocknete Chloraurat schmilzt bei 135 bis 137°, ist aber unter Wasser schmelzbar. (Das Chloraurat des Hyoscyamins schmilzt bei 159 bis 160°.) Quecksilberchlorid verursacht in einer alkoholischen Atropinlösung bei gelindem Erwärmen die Bildung eines ziegelrothen Doppelsalzes (Gerrard¹⁾).

Wenn man Atropin mit etwas rauchender Salpetersäure auf dem Wasserbade zur Trockene verdampft, so bleibt ein Rückstand, der nach Zusatz von einigen Tropfen einer Lösung von Kalihydrat in absolutem Alkohol eine violette, rasch kirschoth werdende Lösung giebt (Vitali).

Die Atropinsalze krystallisiren nur schwierig. Das schwefelsaure Atropin wird zweckmäßig bereitet, indem man eine Mischung von 1 Th. Schwefelsäure und 10 Th. Alkohol tropfenweise einer Lösung von 10 Th. Atropin in reinem Aether hinzusetzt. Das in Aether unlösliche Salz scheidet sich in feinen Nadeln aus. Wenn man etwa 0,001 g schwefelsaures Atropin im Glasröhrchen bis zum Auftreten weißer Nebel erhitzt, dann 1,5 g Schwefelsäure zusetzt und bis zur beginnenden Bräunung erhitzt, dann sofort 2 g Wasser zusetzt, so macht sich ein eigenthümlicher angenehmer Geruch bemerklich; fügt man alsdann ein Kryställchen übermangansaures Kalium zu, so entwickelt sich Geruch nach Bittermandelöl.

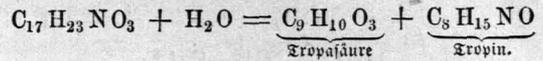
Wirkung. Das Atropin bewirkt bei Application auf das Auge eine Erweiterung der Pupille und Lähmung der Accommodation. Ferner wirkt es lähmend auf den Herzmuskel, auf Ganglien und Muskelfasern, beschränkt die Thätigkeit der Speichel- und Schweißdrüsen. Bei Atropinvergiftung sind einige Alkaloide spezifische Gegengifte, besonders Morphin und Pilocarpin. Das Atropin findet besonders als schwefelsaures und valeriansaures Salz Anwendung in der Augenheilkunde, ferner in geringem Maße gegen Epilepsie, Hysterie und dergl., gegen vermehrte Secretion von Speichel und Schweiß, als schmerzstillendes Mittel, als Antidot bei Vergiftungen mit Morphin, Chloral, Chloroform, Blausäure, Pilzen u. s. w. Nach der Pharmakopöa Germ. ist die Maximaleinzelgabe für schwefelsaures Atropin zu 0,001 g normirt.

Außer dem Atropin zeigen auch das Hyoscyamin und Hyoscin eine mydriatische Wirkung.

Durch Einwirkung von Salpetersäure auf Atropin entsteht Apoatropin, $C_{17}H_{21}NO_2$. Es bildet in Wasser, Alkohol, Aether, Chloroform, Benzol leicht lösliche Prismen vom Schmelzpunkte 60 bis 62°. Rauchende Salzsäure zersetzt dasselbe bei 130° in Tropin, β -Tropasäure und Atropasäure; Barytwasser bei 100° in Tropin und Atropasäure.

Wasserstoff im Entstehungszustande verwandelt die Base in Hydroapoaatropin, $C_{17}H_{23}NO_2$, einen Körper von öligem Consistenz.

Durch Kochen mit Barytwasser (Straut²⁾) oder mit Salzsäure (Lossen³⁾) spaltet sich das Atropin in Tropin und Tropasäure:



Die Tropasäure setzt sich weiter um in Atropasäure, $C_9H_8O_2$, und β -Tropasäure. Nach Entfernung des Baryts durch Kohlensäure zersetzt man das Salz durch Salzsäure und schüttelt mit Aether, welcher die Tropasäure aufnimmt. Die wässrige Lösung des salzsauren Tropins wird bis zur Trockene verdampft, der Rückstand in Wasser gelöst und die Lösung mit Silberoxyd digerirt. Die Lösung des Tropins wird, nach Behandlung mit Schwefelwasserstoff zur Entfernung von Spuren von Silber, eingedampft.

Das Tropin, $C_8H_{15}NO$ oder $C_8H_7(C_2H_4OH)$. $N(CH_3)$, bildet Krystalle vom Schmelzpunkte 63° und Siedepunkte 229°. Der Körper ist sehr hygroskopisch und leicht löslich in Wasser und Alkohol. Durch Verdampfung der wässrigen Lösung scheidet er sich in öligem Form aus. Aus Aether über Schwefelsäure krystallisirt, bildet es farblose Tafeln. Im Wasserstoffströme läßt es sich unzerlegt destilliren. Es verbindet sich mit Methyljodid direct zu

Methyltropiniodid, $C_8H_{15}NO \cdot CH_3J$, welches aus Alkohol in glänzenden kleinen Würfeln krystallisirt. Die durch Zerlegung derselben mit Silberoxyd erhaltene Base, Methyltropiniumoxydhydrat, $C_8H_{15}NO \cdot CH_3OH$, giebt bei der Destillation im Wasserstoffströme

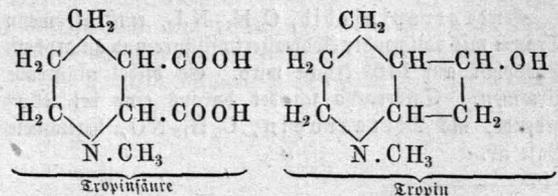
α -Methyltropin, $C_8H_{14}(CH_3)NO$, eine bei 243° siedende Flüssigkeit. Dieselbe vereinigt sich mit Jodmethyl zu krystallisirendem Dimethyltropiniodid, $C_8H_{14}(CH_3)_2NO \cdot CH_3J$. Die hieraus abgetrennte Ammoniumbase zerfällt bei der Destillation in Trimethylamin, Tropisiden und Tropilen, $C_7H_{10}O$.

Durch Addition von Dimethylamin zu Tropilen entsteht β -Methyltropin, $C_7H_{10}(OH) \cdot N(CH_3)_2$, eine bei 198 bis 205° unter Zerlegung siedende Flüssigkeit. Ein drittes isomeres Methyltropin hat Merling¹⁾ bei der Destillation von Dimethyltropiniumoxydhydrat erhalten.

Das Tropin wird durch starke Salpetersäure in eine Nitroverbindung verwandelt.

Bei der Einwirkung von Chromsäure auf die Lösung des Tropins in Schwefelsäure entsteht Tropinsäure, $C_6H_{11}N(COOH)_2$. Die Säure krystallisirt in kleinen gelblichen Nadeln, die bei 220 bis 240° unter Kohlensäureentwicklung schmelzen. Löslich in Wasser, unlöslich in Alkohol und Aether.

Die Tropinsäure ist als eine Methylpiperidinicarbonsäure aufzufassen. Für dieselbe, für das Tropin und Tropidin (s. unten), ergeben sich dann nach Merling folgende Constitutionsformeln:



¹⁾ Pharm. Journ. trans. 14, 718.

²⁾ Ann. Chem. 128, 280.

³⁾ Ann. Chem. 131, 43; 138, 230.

¹⁾ Ber. chem. Ges. 1882, 287.

60°, das Paraoxybenzoyltropein bei 227°, das Metaoxybenzoyltropein bei 226°.

Phthalyltropein, $C_{24}H_{32}N_2O_4$ oder $(C_8H_{14}NO)_2 \cdot C_8H_4O_2$, Schmelzpunkt 70°.

Belladonnin, f. Hyoschamin.

III. Betain (Dryneurin, Trimethylglycocol), $C_5H_{11}NO_2 + H_2O$, wurde von Scheibler¹⁾ im Saft der Kürbiskrübe, *Beta vulgaris*, aufgefunden. Es erwies sich als identisch mit dem von Liebreich²⁾ durch Drydation des Neurins (Cholin) erhaltenen Dryneurin. Das Neurin ist ein Gallenbestandtheil und ein Zerlegungsproduct des im Gehirn, Nervenmark, Eidotter und in einigen Pflanzen vorkommenden Lecithins (Protagon); es bildet auch das im Fliegenpilze vorkommende, Amanitin genannte, Alkaloid und ist ein Spaltungsproduct des im weißen Senfe enthaltenen Alkaloids Sinapin. Das in den Stengeln und Blättern des Teufelszwirns, *Lycium barbarum*, enthaltene Alkaloid Lycin ist nach A. Husemann³⁾ identisch mit Betain.

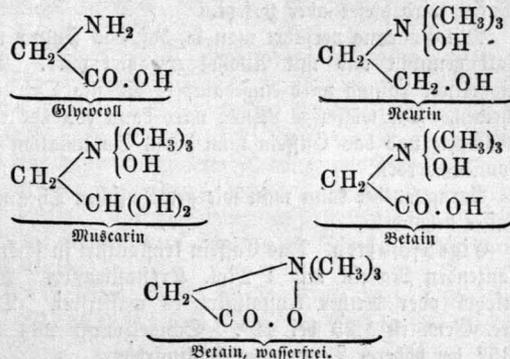
Darstellung. Der Saft unreifer Kürben enthält etwa 0,25, der reifer Kürben 0,1, die Melasse etwa 3 Proc. Betain. Man geht deshalb zweckmäßig von der Melasse aus. Nach Liebreich wird die mit 2 Vol. Wasser verdünnte Melasse 12 Stunden lang mit Baryt gekocht, die Lösung mit Kohlensäure behandelt und eingedampft. Der Rückstand wird mit Alkohol ausgezogen, die Lösung concentrirt und mit alkoholischer Zinkchloridlösung gefällt. Der Niederschlag wird mit Baryt zersetzt, die Lösung durch die genau erforderliche Menge Schwefelsäure von Baryt befreit und verdunstet, bis salzsaures Betain auskristallisirt.

Scheibler empfiehlt, den Kürbensaft mit Bleiessig auszufällen, das Filtrat durch Schwefelsäure zu entbleien und dann mit phosphorwolframsaurem Natrium zu fällen. Nach 8 bis 10 Tagen wird der Niederschlag abfiltrirt, mit Kalkmilch zersetzt, die Lösung mit Kohlensäure gesättigt, abgedampft und der Rückstand mit Alkohol ausgezogen. Aus der alkoholischen Lösung scheidet das Betain sich in schönen Krystallen aus. Die Elutionslauge der Melasse wird nach Frühling und Schulz⁴⁾ mit Schwefelsäure fast neutralisirt, auf Syrupsdichte concentrirt und durch Alkohol und die erforderliche Menge Schwefelsäure ausgefällt. Das Filtrat wird zur Trockene verdampft, der Rückstand mit absolutem Alkohol ausgezogen und durch die alkoholische Lösung salzsaures Gas geleitet. Es fällt dann salzsaures Betain heraus.

Eigenschaften. Das Betain bildet große glänzende Krystalle von kühlend süßlichem Geschmade, die an der Luft zerfließlich sind. Die bei 25° gesättigte Lösung hat ein spec. Gew. von 1,1177 und enthält 61,8 Proc. Betain. Bei 100° oder über Schwefelsäure verliert die Base 1 Mol. Wasser. Chromsäure sowohl als auch Jodwasserstoff sind ohne Einwirkung auf Betain, Kalihydrat erzeugt in der Wärme, besonders beim Schmelzen, wesentlich Trimethylamin.

Das Betain ist eine einsäurige Base und liefert gut krystallisirende Salze. Das salzsaure Salz bildet große monokline Tafeln und giebt mit Zinkchlorid und anderen Metallchloriden Doppelverbindungen. Das Betain ist als solches oder als Salz wahrscheinlich nicht in der Kürbe enthalten, sondern entsteht erst aus einer complexeren Substanz (Liebreich). Immerhin sind diese löslichen Betainsalze, die bis in die letzten Mutterlauge der Zuckerraffination übergehen, den die Krystallisation des Zuckers verhindernden sogenannten Melassebildern zuzuzählen. Das Betain ist nicht giftig.

Die Constitution der Base ist aufgeklärt, sowohl in Folge der Bildung aus Neurin (Trimethyl-Dräthyl-Ammoniumoxyhydrat, $N(CH_3)_3 \cdot C_2H_4 \cdot OH \cdot OH$), als auch wegen anderer Synthesen. Es entsteht durch Kochen von Monochloressigsäure und Trimethylamin (Liebreich) und nach Grief durch Einwirkung von 3 Mol. Jodmethyl auf eine alkalische Lösung von Glycocol (Amidoessigsäure) in Holzgeist. Es ist ein trimethylirtes Glycocol. Die folgenden Formeln machen dies, sowie den Zusammenhang mit dem Neurin (Amanitin) und einem anderen im Fliegenpilze enthaltenen Alkaloid, dem Muscarin, deutlich:



Bruicin, f. Strychnosalkaloide.

Caffeidin, f. Caffein.

IV. Caffein (Thein), $C_8H_{10}N_4O_2$, wurde zuerst von Runge¹⁾ 1820 aus dem Kaffee isolirt, dann von Robiquet und Boutron. Von Dudy²⁾ wurde 1827 im Thee das Thein entdeckt, welches sich als identisch mit Caffein erwies. 1840 fand Martius³⁾ dasselbe Alkaloid in der Guarana, einer aus den Früchten von *Paullinia sorbilis* bereiteten Masse, 1843 Stenhouse⁴⁾ in dem Paraguaythee (*Ilex paraguayensis*). Stenhouse und Corput zeigten, daß das Caffein nicht allein in den Kaffeebohnen, sondern auch in den Blättern und den Zweigen des Kaffeebaumes vorkommt. Atfield fand Caffein in der Colanuß (*Cola acuminata*). Im Thee hat man außer Caffein noch Hypoxanthin, Xanthin und Guanin aufgefunden (Baginski).

Die Zusammensetzung wurde 1832 von Pfaff und Liebig⁵⁾ festgestellt.

1) Ber. chem. Ges. 2, 292; 3, 155.

2) Ber. chem. Ges. 2, 12; 3, 161.

3) Arch. Pharm. 206, 216.

4) Ber. chem. Ges. 10, 1070.

1) Schweigg. Journ. 31, 308.

2) Geiger's Magaz. Pharm. 19, 49.

3) Ann. Chem. 36, 93.

4) Quart. Journ. chem. Soc. 9, 33.

5) Ann. Chem. 1, 17.

Darstellung. Ein Kaffee- oder Theeaufguß wird mit Bleizucker ausgefällt. Man fügt etwas Ammoniak hinzu, filtrirt, behandelt das Filtrat mit Schwefelwasserstoff, filtrirt und verdampft zur Krystallisation.

Oder man neutralisirt den Aufguß mit Soda und fällt das Alkaloid mit Gerbsäure. Das gerbsaure Salz wird getrocknet, mit Kalk vermischt und dann mit Alkohol extrahirt. Der Destillationsrückstand der alkoholischen Lösung wird aus Wasser oder Aether umkrystallisirt.

Nach einem anderen Verfahren wird der Kaffee mit Benzol ausgezogen. Die Lösung wird verdampft und der Rückstand mit Wasser aufgenommen; das Del bleibt zurück. Man kann letzteres auch durch Aether entfernen und das Caffein zurücklassen.

Thee- oder Kaffeepulver wird mit dem doppelten Gewicht heißen Wassers vermischt. Die feuchte Masse wird dann mit Chloroform extrahirt. Der Destillationsrückstand der Chloroformlösung ist ein Gemisch von Oelen, Farbstoffen und Caffein. Durch Behandlung mit Wasser, Kochen der wässerigen Lösung mit Thierkohle und Krystallisation erhält man reines Caffein. Trockener Thee giebt an Chloroform kein Caffein ab; dasselbe wird als gerbsaures Salz zurückgehalten; durch Wasser wird dieses aber zerlegt.

Mit Guarana verfährt man so, daß das Pulver mit Kalk gemischt und mit Alkohol extrahirt wird. Die alkoholische Lösung wird eingedampft, bis sich Oele abscheiden. Die wässerige Lösung wird dann vollends eingedampft, und das Caffein kann durch Sublimation gewonnen werden.

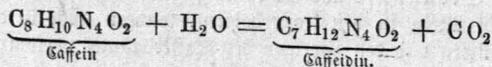
Paraguaythee kann man wie gewöhnlichen Thee und Kaffee behandeln.

Eigenschaften. Das Caffein krystallisirt in schönen glänzenden Nadeln mit 1 Mol. Krystallwasser. Aus Alkohol oder Aether krystallisirt es wasserfrei. Das spec. Gew. ist 1,23 bei 19°. Schmelzpunkt 234 bis 235°, bei höherer Temperatur sublimirbar.

Nach Commaille lösen 100 Th. Wasser bei 15° 1,25 Th.; 100 Alkohol von 85 Proc. bei 20° 2,3 Th.; 100 absoluter Alkohol 0,61 Th.; 100 Aether 0,0437 Th.; 100 Schwefelkohlenstoff 0,0585 Th.; 100 Petroleumäther 0,025 Th.; 100 Chloroform 12,97 Th. bei 15°.

Das Caffein löst sich in verdünnten Säuren, wird aber durch Basen aus diesen Lösungen nicht leicht gefällt, da es in Alkalien und Ammoniak leichter löslich ist als in Wasser.

Wenn Caffein mit Barythydrat oder alkoholischer Kalilauge erhitzt wird, so entsteht unter Kohlensäureabspaltung Caffeidin:



Die Endproducte der Reaction sind Kohlensäure, Ammoniak, Methylamin, Ameisensäure und Sarkosin

$$\left(\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{NH} \cdot \text{CH}_3 \\ | \\ \text{COOH} \end{array} \right)$$

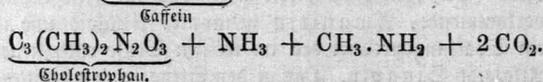
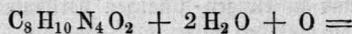
Salzsäure zerlegt das Caffein bei 240 bis 250° unter Bildung von Methylamin, Ammoniak u. s. w.

Mit Chlor entstehen bei Gegenwart von Wasser je nach der Dauer der Einwirkung verschiedene Producte.

Es bildet sich zunächst Chlorcaffein, dann Dimethylalloxan und Methylharnstoff. Jenes zerfällt sich darauf in Chlorcyan, Methylamin und Amalinsäure (Tetramethylalloxantin) und Cholestrophan (Dimethylparabensäure).

Durch Behandlung des Caffeins mit Salzsäure und chlorsaurem Kalium erhält man wesentlich Dimethylalloxan und Methylharnstoff, die sich wie vorhin zerlegen.

Bei der Einwirkung von Salpetersäure auf Caffein in der Siedehitze entsteht eine gelbe Flüssigkeit, die sich auf Ammoniakzusatz purpurroth färbt. Bei längerem Sieden verliert die Flüssigkeit diese Eigenschaft und scheidet Krystalle von Cholestrophan aus:



Beim Erhitzen von Caffein mit Natronkalk entwickelt sich — im Gegensatz zu den übrigen Alkaloiden — nicht aller Stickstoff in Form von Ammoniak, sondern ein Theil bleibt als Cyanid zurück.

Als Reaction auf Caffein (die auch für Theobromin gilt) benutzt man das Verhalten gegen concentrirte Salpetersäure. Beim Eindampfen mit dieser bleibt ein gelber Rückstand von Amalinsäure, der auf Zusatz von Ammoniak purpurroth wird. Chlorwasser wirkt wie Salpetersäure.

Zur Bestimmung des Caffeins im Kaffee und Thee sind viele Verfahren angegeben worden. Nach Commaille¹⁾ reibt man 5 g Kaffeepulver mit 1 g Magnesia und etwas Wasser zusammen und läßt 24 Stunden stehen. Die gelb, dann grün gewordene Masse wird dreimal mit 110 bis 120 g siedendem Chloroform extrahirt. Nach Abdestillation des Lösungsmittels nimmt man den Rückstand in siedendem Wasser auf. Durch Filtration scheidet man Fettsubstanzen ab; man dampft ein und wägt den Rückstand.

Das Caffein giebt nur mit den stärkeren Säuren krystallisirbare, sauer reagirende Salze. Die meisten sind sehr unbeständig und viele werden schon durch Wasser zerlegt.

Methylcaffein. Das Jodür des Methylcaffeins bildet sich durch Einwirkung von Jodmethyl auf Caffein. Der gut krystallisirende Körper ist in Wasser löslich, fast unlöslich in Alkohol und giebt mit Jod das Bijodür $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{CH}_3 \cdot \text{J} \cdot \text{J}_2$. Auch das Methylcaffein ist bekannt.

Bromcaffein, $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrN}_4\text{O}_2$, entsteht, wenn man 1 Th. Caffein allmählich mit 5 Th. Brom versetzt und dann das Gemisch 12 Stunden lang erst auf 100, schließlich auf 150° erwärmt. Man läßt dann schweflige Säure bis zur Entfärbung einwirken, löst in concentrirter Salzsäure und fällt mit Wasser (E. Fischer²⁾).

Das Bromcaffein krystallisirt in mikroskopischen Nadeln vom Schmelzpunkte 206°. Von feuchtem Silberoxyd wird es nicht zerlegt. Mit Zink und heißem Wasser wird Caffein zurückgebildet.

¹⁾ Bull. soc. chim. 26, 261.

²⁾ Ber. chem. Ges. 14, 639.

Amidocaffein, $C_8H_9(NH_2)N_4O_2$, entsteht aus Bromcaffein durch Erhitzen desselben mit alkoholischem Ammoniak auf 130° . Feine Nadeln, die unzerlegt destillierbar sind. Sehr löslich in concentrirter Salzsäure, aus welcher Lösung es durch Wasser gefällt wird.

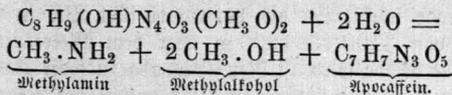
Aethoxylcaffein, $C_8H_9(C_2H_5O)N_4O_2$, entsteht beim Kochen von 3 Th. Bromcaffein mit 2 Th. Kalihydrat und 10 Th. Alkohol. Schmelzpunkt 140° . Beim Erwärmen der salzsauren Lösung entwickelt sich Chloräthyl und es bildet sich

Drycaffein, $C_8H_9(OH)N_4O_2$, feine Nadeln vom Schmelzpunkte 350° . Dieser Körper hat saure Reaction und bildet mit Alkalien krystallisirende Salze. Mit Brom bildet dasselbe ein Vibromid, $C_8H_9(OH)N_4O_2 \cdot Br_2$, und dieses mit Methylalkohol

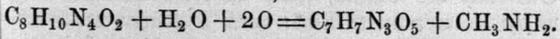
Dimethoxyloxycaffein, $C_8H_9(OH)N_4O_2(CH_3O)_2$, vom Schmelzpunkte 178° , mit Aethylalkohol

Diäthoxyloxycaffein, welches, aus Wasser krystallisirt, bei 195 bis 205° unter Zersetzung schmilzt.

Apocaffein, $C_7H_7N_3O_5$. Wenn man Dimethoxyloxycaffein mit $2\frac{1}{2}$ Th. 35 procentiger Salzsäure erhitzt, so entsteht nach E. Fischer neben Methylamin und Methylalkohol Apocaffein:

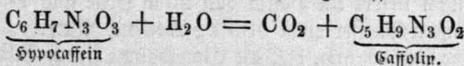


Der selbe Körper bildet sich nach Maly und Andreasch¹⁾, wenn man Caffein mit Salzsäure und chlor-saurem Kalium bei 50° behandelt:



Aus der heißen wässerigen Lösung scheidet das Apocaffein sich als ein Harz ab, welches bald krystallinisch wird. Schmelzpunkt 147 bis 148° . Leicht löslich in heißem Wasser, in Alkohol und in Chloroform. Durch Alkalien wird es leicht zersetzt. Beim Kochen mit Wasser entwickelt sich viel Kohlensäure und es entstehen zwei neue Körper, Hypocaffein und Caffursäure. Durch fortgesetztes Kochen mit Wasser entsteht nur der letztere neben Kohlensäure.

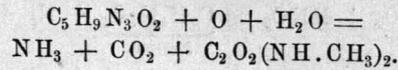
Hypocaffein, $C_6H_7N_3O_3$, schmilzt bei 181° und verflüchtigt sich ohne Zersetzung. Es zeigt saure Eigenschaften und bildet mit Basen complicirt zusammengesetzte Salze. Starke Basen greifen es leicht an. Zunächst entsteht unter Kohlensäureentwicklung Caffolin:



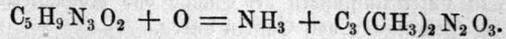
In einer zweiten Phase tritt Zersetzung ein in Ammoniak, Methylamin, Kohlensäure, Oxalsäure und vielleicht Mesoxalsäure.

Caffolin, $C_5H_9N_3O_2$. Am besten bereitet man diesen Körper durch Erwärmen von Hypocaffein mit einer concentrirten Lösung von Bleisig. Man filtrirt vom ausgeschiedenen kohlen-sauren Blei, entfernt aus der Lösung den Bleiüberschuß und verdampft zur Trockene. Aus Alkohol oder Wasser krystallisirt das Caffolin in langen Prismen vom Schmelzpunkte 194 bis 196° . Säuren zersetzen dasselbe. Mit übermangansaurem Ka-

lium in alkalischer Lösung wandelt es sich in der Kälte um in Ammoniak, Kohlensäure und Dimethylloxamid:



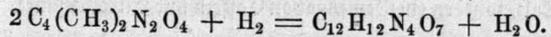
Mit Chromsäuremischung erhitzt wird es zu Cholestrophan oxydirt:



Mit Salzsäure und Phosphoniumjodid erwärmt, liefert es Monomethylharnstoff.

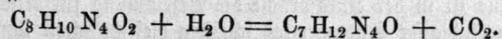
Caffursäure, $C_6H_9N_3O_4$, aus der Mutterlauge vom Hypocaffein gewonnen, krystallisirt aus Alkohol in glänzenden Tafeln, welche bei 210 bis 220° unter Zersetzung schmelzen. Leicht löslich in Wasser, wenig in kaltem Weingeist. Mit Jodwasserstoffsäure behandelt, verliert die Säure 1 At. Sauerstoff und wird zu Hydrocaffursäure, $C_6H_9N_3O_3$, vom Schmelzpunkte 245° . Durch Kochen mit Bleizuckerlösung zerfällt die Caffursäure in Mesoxalsäure, Methylharnstoff und Methylamin.

Amalinsäure, $C_{12}H_{12}N_4O_7 + H_2O$. Diese Säure bildet sich durch Einwirkung von Chlor oder Salpetersäure auf Caffein oder nach E. Fischer¹⁾ durch Reaction von Schwefelwasserstoff auf Dimethylalloxan:



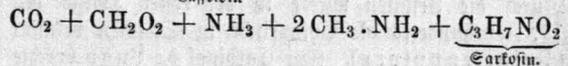
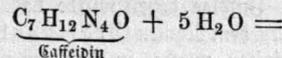
Der aus heißem Wasser krystallisirte Körper ist in kaltem Wasser und absolutem Alkohol fast unlöslich. Derselbe färbt die Haut roth, giebt mit den fixen Alkalien eine dunkelblauviolette Färbung, mit Ammoniak eine purpurrothe Verbindung, welche Tetramethylmurexid zu sein scheint. Durch Schwefelwasserstoff in der Wärme wird die Amalinsäure reducirt zu Dimethylbialsäure, $C_6H_9N_3O_4$.

Caffeidin, $C_7H_{12}N_4O$. Diese Base bildet sich nach Streckler²⁾ durch Kochen von Caffein mit Barytwasser:



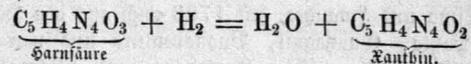
Es ist eine dickflüssige Masse, die nicht ohne Zersetzung flüchtig ist, leicht löslich in Wasser, Alkohol, Chloroform, fast unlöslich in Aether.

Durch langes Kochen mit Barytwasser wird die Base zersetzt, indem sich Ammoniak, Methylamin, Kohlensäure, Ameisensäure und Sartosin bilden:



Drydationsmittel wandeln das Caffeidin in Methylamin um.

Theobromin und dessen Methylsubstitutionsproduct, das Caffein, stehen in naher Beziehung zu der Harnsäuregruppe. Theobromin ist dimethylirtes Xanthin. Dieses entsteht durch Wasserstoffbehandlung aus der Harnsäure:

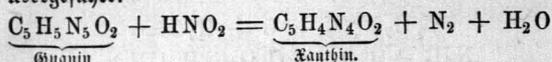


¹⁾ Monatshefte Chem. 3, 100.

¹⁾ Ber. chem. Ges. 14, 1912.

²⁾ Ann. Chem. Pharm. 118, 360.

Ferner wird Guanin durch salpetrige Säure in Xanthin übergeführt:



Da Xanthin und namentlich Guanin im Guano vorkommen und letzteres unschwer daraus zu gewinnen ist, so kann unter Umständen der Guano das Rohmaterial für die Gewinnung von Caffein bilden.

Wirkung und Anwendung. Die frühere, unter anderen von Liebig vertretene Ansicht, daß das Caffein ein nährender Stoff und das ausschließlich wirksame Princip des Kaffees und Thees sei, läßt sich nach neueren Untersuchungen nicht aufrecht erhalten. Es ist vielmehr ein Tetanus hervorbringendes Gift, das nach Binz aber allerdings neben dem emphysematischen Kaffeeöl und den Kaliumverbindungen zu der erregenden Wirkung des Kaffees und Thees beiträgt. Therapeutisch wird Caffein gegen Migräne angewendet. Auch ist es ein wirksames Diureticum. Es soll ein Gegengift gegen Morphium sein. Die maximale Einzelgabe ist von der D. Pharm. auf 0,2, die maximale Tagesgabe auf 0,6 g festgesetzt. Es wird meistens zusammen mit Citronensäure dispensirt; das Caffeinum citricum ist kein Salz, sondern ein Gemenge von Caffein und Citronensäure.

Caffolin, f. Caffein.

Calabarin, f. Hyoscyamin.

Cevadillin, f. Veratrumalkaloide.

Cevadin, f. Veratrumalkaloide.

Cevin, f. Veratrumalkaloide.

V. Chinaalkaloide. Die als Heilmittel so wichtigen Chinarinden stammen von verschiedenen Arten der Gattung *Cinchona* aus der Familie der Rubiaceen ab. China ist in der Inkasprache die Bezeichnung für Rinde. Die Indianer Südamerikas scheinen dieselbe schon lange vor der spanischen Eroberung gegen Wechselfieber gebraucht zu haben.

Den Namen *Cinchona* hat Linné der Gattung gegeben, zu Ehren der Gemahlin des Vicekönigs von Peru, Grafen Cinchon (richtiger Chinchon), welche im Jahre 1638 durch den Gebrauch der Chinarinde vom Fieber genas. Infolge dessen wurde das Chinarindenpulver auch unter dem Namen *Gräfinpulver* bekannt. Durch die Jesuiten wurde in der ersten Hälfte des 17. Jahrhunderts die Chinarinde in Spanien bekannt (*Jesuitenpulver*). Der Cardinal de Lugo brachte dieselbe nach Rom (*Cardinalspulver*). Ludwig XIV. hat 1679 das fiebertreibende Mittel von einem Engländer Talbot für 2000 Louisdor und eine Rente erworben und hat zu dessen Verbreitung wesentlich beigetragen.

Bis zum Jahre 1776 kam die Rinde nur von Loja, Quacabamba und Jaen aus in den Handel, später auch von Lima und Huanaco, seit 1786 auch aus den Häfen von Payta, Guayaquil, Buonaventura und von der Nordküste Südamerikas, Cartagena und Maracaibo. Gegenwärtig kommt die geschätzte Königsrinde aus Peru und Bolivia.

Erst 100 Jahre nach der Einführung der Chinarinde in Europa gab der französische Astronom La Condamine die ersten botanischen Nachrichten über die Chinabäume. Seit jener Zeit sind viele Cinchonaarten beschrieben worden; aus der großen Reihe der Botaniker und Pharmacognosten, die sich mit der „Chinologie“ beschäftigt haben, seien Jos. de Jussieu, Pavon, Humboldt, Pinné, v. Bergen, Weddell, Martius, Howard (*Illustr. of the Nueva Quinologia of Pavon, London 1862* und *Quinology of the East Indiae Plantations 1876*) und Schleiden (*Die Chinarinden der pharmacognostischen Sammlung in Berlin, 1865*) erwähnt.

Die Chinabäume wachsen zerstreut an den bewaldeten Abhängen der Cordilleren vom westlichen Venezuela bis zum nördlichen Bolivia, vom 10. Grade nördl. Br. bis 19. Grade südl. Br., indem sie einen schmalen Gürtel von etwa 2130 m senkrechter Ausdehnung einnehmen. Dieser bildet entsprechend dem Gebirgszuge einen Bogen, dessen Convexität nach Westen gerichtet ist, so daß der westlichste Punkt unter dem 4. Grade südl. Br. und 64. Grade westl. Länge bei Loja liegt. Die besten Rinden oder *Cascarillos finos* finden sich nur vom 7. Grade nördl. Br. bis 15. Grade südl. Br. in einer Höhe von 3400 bis 1200 m über dem Meeresniveau.

Die Rinde wird in Neu-Granada zu jeder Jahreszeit, in Peru und Bolivia mit Ausnahme der Regenzeit eingesammelt. Die Rindenschäler oder *Cascarillos* erkennen die geeigneten Bäume an dem eigenthümlichen Schimmer der Blätter, sowie an der Farbenänderung, welche die verwundete Rinde durch Drydation der Gerbsäure an der Luft annimmt. Der Baum wird an der Wurzel gefällt, die Aeste werden abgehauen; dann entfernt man die Borke von dem Stamme und löst den Bast. Die Rinde der Aeste wird mit der Borke abgeschält. Der Stamm bleibt vor dem Schälen einige Tage liegen, damit die Borke sich nicht freiwillig vom Baste trennt; freilich trocknet dieser dann fest an das Holz und läßt sich nur schwierig von diesem trennen. Die dünnen Rinden trocknen an der Sonne und rollen dabei zusammen; die größeren Rinden werden nur kurze Zeit der Sonne ausgesetzt und dann in Haufen geschichtet. Damit das Chinin durch Einwirkung von Licht und Wärme sich nicht zersetze, ist es gut, die frischen Rinden im Dunkeln ohne Wärmezufuhr zu trocknen. Nach Karsten liefert ein Baum von 20 m Höhe und 1 $\frac{2}{3}$ m Stammdurchmesser etwa 500 kg trockene Rinde.

Die Befürchtung, daß die Chinabäume durch Schälen und Abhauen mit der Zeit ausgerottet werden, ist nach Karsten nicht begründet, da aus der stehen bleibenden Stammbasis, wenn die Rinde daran bleibt, neue Schößlinge hervorsprossen, und aus dem reifen Samen auf dem gelichteten Waldboden junge Pflanzen hervorkeimen, welche in dichtem Schatten sich nicht entwickelt haben würden. Dennoch sind in neuerer Zeit viele Versuche gemacht worden, die Chinabäume außerhalb ihrer Heimath zu kultiviren. Derartige Versuche in Algerien, Queensland, Neuseeland, Mauritius, Californien, Mexiko, Trinidad u. s. w. hatten nur geringen Erfolg.

Dem in holländischen Diensten stehenden deutschen Botaniker Hasskarl gebührt das Verdienst der glücklichsten

Verpflanzung der Cinchonon in die Hochebenen von Java, wo die von ihm gepflanzten Bäume später unter der Obhut von Junghuhn vortrefflich gediehen und umfänglich vermehrt wurden. Fast gleichzeitig wurden die Cinchonon auf den Rath Sir Will. Hooker's nach Ostindien durch Koyle, Markham, Spruce, Mc Ivor gebracht und dort an den verschiedensten Orten mit Erfolg cultivirt. Ebenso gelang die Acclimatisation dieser werthvollen Bäume in Westindien.

Classification der Chinarinden. Es ist schwer zu entscheiden, wie viele Arten der Chinarinden vorkommen, da man ihre Abstammung nicht sicher kennt. Die Zweig- und Astinden sind von jeher braune oder graue Chinarinden, die Stammrinden gelbe und rothe Chinarinden genannt, beide von einander unterschieden, obgleich sie von einem und demselben Baume abstammten; aber da diese Bezeichnung für die vielen verschiedenen Rinden doch nicht genügt, so nannte man sie außerdem noch nach ihren Exporthäfen, oder nach den zufällig auf den Rinden vorkommenden Flechten, oder, nach van Bergen, nach Farbe und Structur.

Eine Classification der verschiedenen Chinarinden nach ihrem anatomischen Bau und nach dem Vorwalten oder Fehlen der einzelnen Gewebelemente wurde zuerst von Weddell versucht. Er unterscheidet drei morphologische Haupttheile der Rinden, ihre einzelnen Schichten: die Außenschicht, Korfschicht, Periderm, die Mittelschicht, Mittelrinde, Parenchym, die Innenschicht, Bastschicht, Pleurenchym.

Das Fehlen oder die vorwiegende Entwicklung der einen oder der anderen Schicht bietet nicht nur ein leicht erkennbares Unterscheidungsmerkmal, sondern giebt auch ziemlich genau ihren Gehalt an Chinin und Cinchonin an. Nach Weddell liefern dünne Rinden junger Zweige der Cinchonon vorzüglich Cinchonin, ihre dickeren Rinden vorwiegend Chinin, weil beim Wachsen der Rinde die äußere Schicht der Mittelrinde mit der Außenrinde abfällt, der lebende innere Theil derselben und die Innenrinde weiter auswächst und in dieser vorzugsweise sich Chinin findet. Die Innenrinde besteht aus Baststrahlen, in dem zwischen ihnen liegenden Zellgewebe ist das Cinchonin enthalten; da nun die Anordnung der Baststrahlen am Bruche der Rinde leicht zu erkennen ist, so kann man nach diesem ihren Chinin- oder Cinchoningehalt ziemlich genau erkennen und sie danach einteilen; bei den an Chinin reichsten Rinden zeigen sich beim Querbruche an der ganzen Dicke der Rinde die Baststrahlen als kleine, kurze, spröde, gleich lange Spizen, bei den minder chininreichen Rinden weniger ungleich lange Spizen und bei wenig Chinin aber vorzüglich Cinchonin enthaltenden Rinden fehlen die Spizen ganz und gar, oder gegen die Außenschicht mehr oder weniger.

Nach Sager sind die Rinden des Stammes selten noch mit dem Periderm bedeckt und bestehen entweder allein aus dem Baste (unbedeckte Rinden) oder aus dem Baste, bedeckt mit einer mehr oder weniger von Kork, Peridermschichten, durchsetzten Parenchymschicht. Die durchsetzenden Peridermschichten, erkennbar als dunkle harzglänzende Streifen, gehen allmählig in Borke über, lösen sich schuppig ab und hinterlassen auf der Bastschicht muldenförmige Vertiefungen (Vorkeruben, Fingerfurchen).

Die Parenchym- oder Mittelschicht ist entweder rein braun oder mit weißen Punkten durchstreut, gewöhnlich dunkler gefärbt als die Bastschicht. Die Mittelschicht besteht vorwiegend aus tangential gestreckten Zellen. In manchen Rinden ist sie von einzelnen wenigen, oder mehreren, oft in Gruppen zusammenstehenden Stein- oder Saftzellen durchsetzt. In der Calisayarinde fehlen diese Steinzellen gänzlich. In der Mittelschicht vieler Chinarinden finden sich ferner spärlich oder häufig Saftstrahlen oder Milchsaftgefäße, mehr oder weniger gerade und lange, der Achse des Baumes parallel laufende Röhren, gefüllt mit gefärbter, amorpher, Gerbstoff enthaltender Substanz. Bei der getrockneten Rinde erscheint die jene Saftstrahlen enthaltende Gewebsschicht auf dem Querdurchschnitte dunkel oder schwarz harzartig glänzend und wird als Harzring bezeichnet.

Die Bastschicht, der werthvollste Theil der Chinarinden, ist durch keine scharfe Linie von der Parenchymschicht getrennt. Die Bastzellen erscheinen im Querschnitte als glänzende dunkle, im auffallenden Lichte als diaphane weißgelbliche Punkte und sind nicht zu regelmäßigen Bündeln vereinigt, sondern liegen vereinzelt oder in unregelmäßigen Gruppen oder in unterbrochenen radialen Reihen im Parenchym vertheilt. Sie sind spindelförmig, gerade, selten etwas gebogen, glatt und laufen in eine dicke Spitze aus. Ausnahmsweise kommen sie, so bei *Cinchona lutea*, von knorriger Form vor.

Die auf morphologische Eigenthümlichkeiten gegründete Einteilung der Chinarinden ist noch nicht an allen Rinden des Handels durchgeführt. (Garcke¹⁾ giebt folgende Uebersicht:

- I. Cortices Chinae fusci, grisei s. officinales, graue oder braune Chinarinden. Röhren oder Halbröhren, außen weißlich, grau, graubraun, braun, außen gartrissig, innen rothbraun, im Bruche außen eben, innen kurzsplitterig.
 - A. Rinden mit einem dunklen Harzringe unter dem Periderm.
 1. China Huanaco. Röhren meist mit weißlichem Ueberzuge, mit vorwaltenden Längsfurchen.
 2. China Loxa. Röhren außen vorwaltend grau, mit entfernten, fast ringsförmigen Querrissen.
 - B. Rinden ohne Harzring unter dem Periderm.
 1. China Pseudoloxa. Röhren schuppig runzlig, vorwaltend schwarz.
 2. China Huamaliens. Röhren rein leberbraun mit vorwaltenden Längsfurchen und Korkwarzen.
 3. China Jaën pallida. Röhren fast eben, außen blaß, im Bruche grobsplitterig.
- II. Cortices Chinae flavi v. aurantiaci, gelbe oder orangefarbene Chinarinden. Röhren oder Platten, innen gelb oder orange gelb, im Bruche faserig oder splitterig.
 - A. Bruch kurz und glassplitterig.

¹⁾ In Wittstein, Handwörterbuch der Pharmakognosie des Pflanzenreiches. Breslau 1882, S. 137.

1. China Calisaya convoluta. Röhren; Borke spröde, geschichtet, meist quadratisch gefeldert.
2. Platten; Borfenschuppen gelb, geschichtet.
 - a. China Calisaya plana. Borkengruben regelmäßig oder undeutlich.
 - b. China Calisaya morada. Borkengruben unregelmäßig.

B. Bruch kurz und dünnplitterig.

1. China Pitaya de Buenaventura. Borke geschichtet, schwammig.
2. China Pitaya de Savanilla. Rork dick, weich.
3. China flava dura laevis. Rork dünn, weich, gelblichweiß.

C. Bruch grobplitterig; Rork dünn, weich, gelblichweiß, mit Rorkwarzen.

1. China flava dura suberosa. Bast okergelb.
2. China Cusco. Bast zimmetfarben.

D. Bruch langplitterig.

1. China Calisaya fibrosa. Borke dünn, spröde, hart, rissig. Bast braunroth.
2. Rork weich, blaß okergelb bis silberweiß.
 - a. China flava fibrosa. Bast okergelb.
 - b. China rubiginosa. Bast roth.

III. Cortices Chinae rubri. Rothe Chinarinden. Röhren, Halbröhren, seltener Platten, von tief braunrother Farbe, im Bruche langplitterig.

- A. China rubra suberosa. Rork weich, schwammig, rothbraun, warzig.
- B. China rubra dura. Borke hart, spröde, längs-rissig, warzig.

Außer den genannten Chinarinden kommen im Handel andere, vorzüglich columbische Rinden vor, deren Abstammung nicht sicher bekannt ist, die je nach ihrem Vaterlande oder Verendungsorte benannt und zur Chiniinfabrikation mit Vortheil verwandt werden. Den größten Chiningehalt besitzen die gelben Chinarinden, unter diesen die Königschina, die Carthagena-, Bogotachina u. a. Stammrinden sind überhaupt chinireicher als Zweigrinden, besonders wenn sie nicht zu jung oder zu alt sind. Auch einzelne Wurzelrinden werden als reich an Chinin gerühmt. Ebenso sollen die Rinden, welche reichlich mit Flechten bewachsen sind, sich durch einen hohen Gehalt an Chinin auszeichnen.

Nach Delondre und Bouchardat liefert 1 kg:

	Schwefelsaures	
	Chinin.	Cinchonin.
Calisaya-China in platten Stücken . . .	30-32	6-8
Carabaya-China " gerollten " . . .	15-20	8-10
Cusco-China " platten " . . .	15-18	4-5
Quanaco-China . . .	4	12
Huanaco-China in platten Stücken . . .	6	12
Zaen-China " gerollten " . . .	2	8-10
Lebhaft rothe China . . .	4	10
Blakrothe China (mit Chinicin) . . .	20-25	12
Graue Loja-China . . .	15-18	5-6
Condaminea-China . . .	2	10
Gelbe China von Guajaquil . . .	8	6
Bogota-China . . .	3-4	30
Drangegelbe gerollte China . . .	30-32	3-4
Pitaya-China . . .	18	4-5
Harte Carthagena-China . . .	20-25	10-12
	20	-

	Schwefelsaures	
	Chinin.	Cinchonin.
Rothe China von Mutis aus Neugranada	12-14	6-7
Gelbe Drangegelbe China v. Mutis a. Neugr.	12-14	5-6
Rosenrothe Carthagena-China	15-16	8-10
Maracaibo-China aus Neugranada	18	4
	10-12	2-3

Nach Karsten ist der Gehalt der Rinden sehr abhängig von dem Boden, auf dem sie gewachsen sind, und von dem Klima. So liefert nach ihm die gelbe Rinde von China lancifolia Mutis im Durchschnitte 2,5 Proc. schwefelsaures Chinin und 1 bis 1,5 Proc. schwefelsaures Cinchonin; mitunter enthält sie aber nur Spuren der Basen, dagegen steigt ihr Gehalt an Chinin auch bis zu 4,5 Proc. Die Stammrinde eines Baumes gab 1,25 Proc. schwefelsaures Chinin und 0,25 Proc. schwefelsaures Cinchonin, die Rinde der jungen Zweige war ganz frei von Alkaloiden. Unmittelbar nach dem Fällen gab die Rinde eines Baumes 3,5 Proc. schwefelsaures Chinin, nach sechs Monaten gab die an dem Stamme verbliebene Rinde nur noch 3 Proc. De Bry giebt an, daß der Gesamtgehalt an Alkaloiden in den Wurzelrinden vieler Cinchonaarten erheblich größer ist, als in den Stammrinden.

Prüfung der Chinarinden. Der Werth der Chinarinde, der durch ihren größeren oder geringeren Gehalt an Alkaloiden bedingt ist, ergibt sich nicht sicher aus ihrem Aussehen und bei dem hohen Preise des Materiales ist es immer nöthig, die Menge der darin enthaltenen Alkaloide direct zu bestimmen. Es sind sehr viele Methoden zu dem Zwecke veröffentlicht worden. Dieselben lassen sich in drei Gruppen bringen: 1. Die Rinden werden mit Mineralsäuren extrahirt, die Auszüge werden gefällt und mit Lösungsmitteln wie Aether, Chloroform u. s. w. behandelt; 2. die Rinden werden mit Kalk oder Alkali zur Bindung der vorhandenen Säuren behandelt, und die in Freiheit gesetzten Alkaloide werden durch Lösungsmittel extrahirt; 3. es werden ammoniakalische Lösungsmittel, Aether, Alkohol u. s. w. verwendet und die Alkaloide werden nach Verjagung des Lösungsmittels an Säuren gebunden und mit Alkali wieder ausgefällt. Die Trennung und Bestimmung der wichtigsten Chinaalkaloide, wie Chinin, Cinchonin, Chinidin und Cinchonidin gründet sich theils auf das Verhalten derselben gegen das polarisirte Licht, theils auf die Einwirkung von Weinsäure, Kaliumjodid und von Lösungsmitteln wie Aether und dergl.

Nach Rabourdin erschöpft man 20 g Chinarinde in einem Extractionsapparate mit verdünnter kalter Salzsäure. Die Flüssigkeit wird mit Natron gefällt. Man fügt dann so viel Chloroform zu, bis bei starkem Umschütteln alles gelöst ist und trennt die Lösung der Basen in Chloroform von der wässerigen Flüssigkeit. Am besten nimmt man gleich die Abscheidung der Basen aus der sauren Flüssigkeit in einem verschließbaren Scheidetrichter vor, schüttelt in diesem mit Chloroform, läßt die schwere Chloroformlösung sich absetzen und zieht diese in ein gewogenes Kölbchen ab, wobei man zu vermeiden hat, daß ein Tropfen der wässerigen Flüssigkeit hinzukomme. Man schüttelt dann noch eine geringe Menge Chloro-

form in den Scheidetrichter, schüttelt von neuem, um die letzten Spuren der Basen aufzunehmen und vereint diese Lösung mit der ersten. Das Chinin ist leicht, das Cinchonin schwer in Chloroform löslich, bei cinchoninreichen Rinden wird man daher mehr Chloroform als bei chininreichen gebrauchen. Die zur Trockene verdampfte Lösung läßt ein Gemenge von Chinin und Cinchonin zurück. Will man diese trennen, so extrahirt man den Rückstand mit Aether, worin das Chinin leicht, das Cinchonin sehr schwer löslich ist. Die ätherische Lösung hinterläßt beim Verdunsten fast reines Chinin.

Von den Fällmethoden sei das Verfahren von Drillard erwähnt. Man mischt die gepulverte Rinde mit Kalkhydrat und Wasser zu einem Brei, den man völlig trocknet. Das Pulver behandelt man längere Zeit mit siedendem Alkohol. Die alkoholische Lösung wird mit Schwefelsäure oder Essigsäure neutralisirt, zur Trockene verdampft und der Rückstand in Wasser gelöst. Die Lösung wird mit Soda gefällt, der Niederschlag, die Gesamtheit der Alkaloide enthaltend, wird getrocknet und gewogen.

Von de Bry rührt folgende Methode her. Die Chinarindenkalkmischung wird mit 94 grädigem Alkohol ausgekocht. Nach dem Decantiren wird dies zweimal wiederholt. Man versetzt die Lösung mit Schwefelsäure, verjagt den Alkohol und fällt mit Natron. Der Niederschlag wird ausgewaschen, bis das Waschwasser anfängt bitter zu schmecken. Ob dasselbe Alkaloide gelöst hat, erkennt man daran, daß es dann durch Natron getrübt wird. Der Niederschlag wird getrocknet und gewogen (Gesamtheit der Alkaloide). Das Gemisch läßt man 24 Stunden lang mit dem 10fachen Gewichte reinem Aether in Berührung.

a) Die ätherische Lösung wird verdampft. Der Rückstand besteht aus Chinin und einem Gemische amorpher Alkaloide. Man scheidet aus der alkoholischen Lösung desselben das Chinin in Form von Herapathit, $4(C_{20}H_{24}N_2O_2) \cdot 3SO_4H_2 \cdot 2HJ \cdot J_4$, ab. Ein Theil dieses Salzes enthält 0,565 Chinin. In dem Filtrate wird das überschüssige Jod durch schwefelige Säure beiseitigt; man neutralisirt mit Natron, verjagt den Alkohol und wäscht den Rückstand von amorphen Alkaloiden, die de Bry als Chinoidin bezeichnet, mit Wasser aus.

b) Der in Aether unlösliche Theil wird mit Schwefelsäure versetzt derart, daß die Reaction noch schwach alkalisch ist. Man setzt dann Seignettesalz hinzu; nach 24 Stunden hat sich das weinsaure Cinchonidin ausgeschieden. Ein Theil dieses Salzes entspricht 0,804 Cinchonidin. Das Filtrat wird mit Natrium versetzt. Es scheidet sich das Jodid des Chinidins aus, von welchem 1 Th. 0,718 Th. Chinidin enthält. Schließlich fällt man mit Natron das Cinchonin.

Die sogenannte Ammoniakmethode ist von Proust eingeführt worden. Zur Extraction wird ein Gemisch von 88 Aether, 4 Ammoniak und 8 Alkohol angewendet. Nach de Bry werden 40 g gepulverter Rinde mit 200 g dieser Mischung zwei Stunden lang in einer verschlossenen Flasche digerirt. Von diesem Auszuge wird ein Theil abgewogen, Aether und Alkohol werden abdestillirt, der Rückstand wird mit Salzsäure aufgenommen,

mit Aegnatron versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt, welches beim Verdunsten die Alkaloide hinterläßt.

Die deutsche Pharmakopöe schreibt folgendes Verfahren vor. 20 g Chinarindenpulver werden mit 10 g Ammoniak, 20 g Weingeist, 170 g Aether wiederholt durchgeschüttelt. Nach einem Tage gießt man 120 g ab. Man setzt 3 cem Normalsalzsäure zu, dunstet den Aether ab, säuert nöthigenfalls noch an, fällt die Alkaloide mit 3,5 cem Normalkalilösung, läßt den Niederschlag sich absetzen und fügt eventuell noch Kalilösung hinzu, so lange ein Niederschlag entsteht. Der Gesamtniederschlag wird auf ein Filter gebracht und mit wenig Wasser ausgewaschen, bis die abfließenden Tropfen, an die Oberfläche einer Lösung von neutralem schwefelsaurem Chinin gleitend, keine Trübung mehr hervorbringen. Man preßt die Alkaloide gelinde zwischen Löschpapier, trocknet an der Luft, dann über Schwefelsäure und im Wasserbade und wägt. Das Gewicht soll nicht weniger als 0,42 g betragen.

Schließlich sei noch ein von Dudenans¹⁾ angegebenes Verfahren erwähnt, welches auf der Anwendung des Polarisationsinstrumentes beruht. Danach kann man aus einem Gemische der Chinaalkaloide das Chinin und Cinchonidin in Form der rechtsweinsauren Salze abscheiden. Für 0,4 g weinsaures Chinin und 3 cem Normalsalzsäure in wässriger Lösung von 20 cem ist $[\alpha]_D = -215,8^\circ$. Für dasselbe Gewicht weinsaures Cinchonidin in denselben Verhältnissen ist $[\alpha]_D = -131,5^\circ$. Um nun ein Gemisch beider Alkaloide zu analysiren, bringt man 0,4 g in Lösung von der angegebenen Weise und bestimmt das Rotationsvermögen. Dasselbe sei a . Wenn x das Gewicht des in dem Gemische enthaltenen weinsauren Chinins ist, so wird dessen Werth durch folgende Formel berechnet:

$$215,8x + 131,3(100 - x) = 100a$$

$$x = \frac{100(a - 131,5)}{215,8 - 131,5}$$

Bestandtheile. Die Chinarinden enthalten eine große Anzahl verschiedener Stoffe. Sie sind „ein wahres Magazin von Alkaloiden“. So weit bis jetzt erforscht ist, sind folgende Basen zu unterscheiden:

Chinin, $C_{20}H_{24}N_2O_2$.

Chinidin (Conchinin), $C_{20}H_{24}N_2O_2$.

Cinchonin, $C_{19}H_{22}N_2O$.

Cinchonidin, $C_{19}H_{22}N_2O$.

Chinamin, $C_{19}H_{24}N_2O_2$.

Conchinamin, $C_{19}H_{24}N_2O_2$.

Cinchamidin, $C_{20}H_{26}N_2O$.

Paricin, $C_{16}H_{18}N_2O$.

Hydrochinin, $C_{20}H_{26}N_2O_2$.

Hydrochinidin, $C_{20}H_{26}N_2O_2$.

Hydrocinchonin, $C_{19}H_{24}N_2O$.

Hydrocinchonidin, $C_{19}H_{24}N_2O$.

Cinchonamin, $C_{19}H_{24}N_2O$.

Homochinin, $C_{19}H_{22}N_2O_2$.

Aricin, $C_{22}H_{26}N_2O_4$.

Cusconin, $C_{23}H_{26}N_2O_4$.

Cuscamin.

¹⁾ Ann. Chem. 166, 65; 182, 83.

Hierzu kommen noch verschiedene amorphe Basen, die wahrscheinlich Umwandlungsproducte der eben genannten sind:

Chinicin, $C_{20}H_{24}N_2O_2$.
 Cinchonin, $C_{19}H_{22}N_2O$.
 Dichinidin, $C_{40}H_{46}N_4O_3$.
 Dicinchonin, $C_{40}H_{48}N_4O_2$ (?).
 Cusconidin.
 Cuscamidin.

Wenig untersucht sind: Homocinchonidin, Sava-
 nin, Chinchin, Cinchonidin und die flüssigen
 Chinaalkaloide, von denen eines Cincholin genannt
 worden ist.

Die Basen sind hauptsächlich in der Form von
 Chinagerbsäuren Salzen in den Rinden enthalten.

Die nichtbasischen Stoffe der Rinden sind: China-
 gerbsäure, $C_{14}H_8O_6 + 2H_2O$, Chinarothe,
 $C_{28}H_{22}O_{14}$, Chinasäure, $C_7H_{12}O_6$, Chinova-
 säure, $C_{24}H_{38}O_4$, Chinovagerbsäure, $C_{24}H_{18}O_8$,
 Chinovin, $C_{30}H_{38}O_8$, Kaffeesäure, $C_9H_8O_4 +$
 $\frac{1}{2}H_2O$, ferner Stärkemehl, Wachs (Cincho-
 cerotin), Chinovarothe, $C_{12}H_{12}O_5$, Lignoïn.
 Die Rinden enthalten 9 bis 11 Proc. Wasser, $\frac{3}{4}$ bis
 3 Proc. Mineralbestandtheile (kohlen-saures Calcium und
 Kalium, Ammonsalze, oxalsaures Calcium).

In Bezug auf die Nomenclatur der Chinaalkaloide
 herrscht einige Verwirrung. Es seien deshalb hier ver-
 schiedene Synonyme aufgeführt:

Cinchinin, syn. Chinidin, β -Chinin (van
 Heiningen), Chinotin (Löwig), Cinchotin
 (Plasinez), Pitayin (Muratory), Cartha-
 gin (Gruner).
 Cinchonin, syn. β -Cinchonin (Schwabe),
 Suanofin (Erdmann).
 Cinchonidin, syn. Pseudochinin (Mengar-
 duque), Chinidin (Rosengarten, Winkler
 und Hesse).

Chinin, $C_{20}H_{24}N_2O_2$. Chinin wurde mit anderen
 Extractivstoffen wahrscheinlich zuerst von Fourcroy
 1792 erhalten. Bauquelin beschrieb 1809 einen
 Chinastoff als das wirksame Princip der Chinarinde.
 Derselbe wurde von Gomez 1811 und von Pfaff
 1814 reiner dargestellt. Pelletier und Caventou¹⁾
 zeigten 1820, daß dieser Chinastoff ein Gemenge von
 zwei Basen sei, die sie Chinin und Cinchonin nannten.
 Liebig stellte die Zusammensetzung $C_{10}H_{12}NO$ fest,
 Strecker, ebenso wie Regnault, verdoppelten diese
 Formel.

Darstellung. Chinin und Cinchonin sind in der
 Rinde theils mit Chinasäure, theils mit Chinagerbsäure
 verbunden; sie werden selbst von kochendem Wasser in
 dieser Verbindung nur sehr wenig gelöst, dagegen voll-
 ständig von verdünnten Säuren, die aber zugleich auch
 Chinasäure, Chinagerbsäure, Chinarothe und überhaupt
 färbende Materien ausziehen; wird nun der saure Aus-
 zug des Chinin- und Cinchoninsalzes mit einer starken
 Base vermischt, so scheiden sich seine Alkaloide zugleich
 mit etwas Chinarothe und Farbstoff aus; verwendet man

dazu Natron, so entzieht dieses den niederfallenden Alka-
 loiden zugleich einen großen Theil des Gehaltes an
 Chinarothe; bei Anwendung von Kalk oder Magnesia aber
 verbinden sich diese mit der Chinagerbsäure und dem
 Farbstoffe zu in Weingeist schwer löslichen Verbindungen,
 und so entzieht dieser dem Niederschlage schon ziemlich
 reine Alkaloide, die durch Umkrystallisiren ihrer Ver-
 bindungen mit Säuren gereinigt werden können.

Die Extraction erfolgt durch anhaltende heiße
 Digestion der feingeraspelten Rinde mit verdünnter
 Schwefelsäure oder Salzsäure, wobei man auf je 100 Th.
 der Rinde 2 Th. concentrirte Schwefelsäure oder eine
 ihr äquivalente Menge Salzsäure und das drei- bis
 vierfache Gewicht der Rinde an Wasser anwendet. Die
 Digestion erfolgt am besten in mit Blei ausgekleideten
 hölzernen Bottichen, die Erwärmung durch frei ein-
 strömenden Dampf, die Vermischung der zu extrahirenden
 Masse mit dem sauren Wasser durch Röhren mit Spateln
 oder durch eine mechanische Rührvorrichtung. Nach etwa
 zwei Stunden sieht man die Flüssigkeit ab und preßt
 den Rückstand aus. Der Preßrückstand wird zerkleinert
 und von neuem mit Wasser, welches nun aber nur die
 Hälfte der vorher angewandten Menge Säure enthält,
 anhaltend digerirt und schließlich ausgekocht. Die zweite
 Flüssigkeit wird wieder abgeseiht und der Rückstand ge-
 preßt. Der größte Theil des Chinins ist in den beiden
 sauren Auszügen enthalten, sie werden vereint und ge-
 meinsam weiter verarbeitet. Der Rückstand ist aber
 noch nicht frei von Chinin, er wird daher von neuem
 mit saurem Wasser behandelt und dieses nach dem Ab-
 pressen so oft wiederholt, bis die Flüssigkeit keinen bitteren
 Geschmack mehr annimmt. Die letzten Extracte ver-
 wendet man unter Zusatz von Säure zum Extrahiren
 neuer Quantitäten von Rinde.

Die beiden vereinten ersten Extracte bleiben einige
 Tage ruhig stehen, wobei ein Theil des Farbstoffes als
 rothbrauner Schlamm sich am Boden ablagert; derselbe
 wird durch Decantation und Filtration beseitigt.

Von diesem Extractionsverfahren sind manche Ab-
 weichungen empfohlen worden, von denen nur wenige
 erwähnt werden mögen.

Durch kalte Extraction erhält man eine Lösung,
 welche weit weniger Farbstoff und sonstige Unreinig-
 keiten enthält als die heiß bereitete Lösung, allein die
 Lösung erfolgt in der Kälte ungemein langsam, und die
 Behandlung mit verdünnter Säure muß sehr vielfach
 wiederholt werden, um schließlich alles Chinin in Lösung
 zu bekommen.

Nach einem anderen Verfahren extrahirt man zunächst
 mit Natron, wobei vorzugsweise Farbstoffe, Chinasäure,
 Gerbsäuren u. s. w. gelöst werden, wäscht dann mit
 Wasser und extrahirt endlich erst mit verdünnter Säure.
 Hierbei geht ein großer Theil des Chinins in die alkali-
 sche Flüssigkeit und die Waschwässer über und muß
 aus diesen wieder zu gute gemacht werden; was man
 hier auf der einen Seite durch größere Reinheit der
 Hauptlösung gewinnt, verliert man auf der anderen
 Seite wieder durch die Kosten und Unbequemlichkeit der
 Aufarbeitung der Nebenlaugen.

Die saure Lösung enthält neben dem Chinin und
 den übrigen Basen freie Chinasäure, verschiedene Gerb-

¹⁾ Ann. chim. phys. [2], 15, 289, 337.

säuren und namentlich Farbstoffe. Um die letzteren zu beseitigen, fällt man die Basen mittelst eines Alkalis aus. Hat man bei der Bereitung des ersten Extracts Salzsäure angewendet, so bewirkt man die Fällung der Basen zweckmäßig durch Kalkmilch. Es wird dadurch neben dem Chinin und den Basen auch viel Farbstoff und Gerbsäure ausgefällt, die Chinasäure bleibt an Kalk gebunden in Lösung. Man sammelt den Niederschlag und wäscht denselben mit nicht zu viel Wasser. Da das Chinin in kalkhaltigem Wasser nicht ganz unlöslich ist, so ist die Menge des Waschwassers zu beschränken und Filtrat wie Waschwasser zur Gewinnung des darin enthaltenen Chinins zunächst mit Salzsäure schwach anzusäuern, auf ein kleines Volumen zu verdampfen, um dann von neuem durch Zusatz von Kalk den Rest des Chinins zu fällen. Die vereinten Kalkniederschläge werden gut ausgepreßt, wozu die Filterschlammpressen sich eignen, und bei niedriger Temperatur getrocknet.

Bei Anwendung von Schwefelsäure zur Extraction fällt man mit Soda. Die Basen scheiden sich vollständig erst nach 24 Stunden ab, da die mit Kohlensäure gesättigte Flüssigkeit eine geringe Menge Chinin löst, dieses aber nach einiger Zeit, beim Entweichen der Kohlensäure fallen läßt. Der Niederschlag enthält die Basen, einen Theil des Farbstoffes, der größere Theil des Farbstoffes bleibt in der alkalischen Flüssigkeit gelöst, ebenso löst sich die Chinasäure und die Gerbsäure. Der Niederschlag wird zuerst mit Sodaulösung, dann mit ganz wenig kaltem Wasser gewaschen und abgepreßt.

Die weitere Behandlung der Niederschläge ist eine verschiedene, je nachdem man eine Rinde verarbeitet, welche überwiegend reich an Chinin ist, oder eine solche von hohem Gehalte an Cinchonin, wie es bei den meisten braunen und grauen Rinden der Fall ist. Bei diesen letzteren kocht man die Niederschläge mit Alkohol von 90 Proc. aus, filtrirt siedend heiß von dem Unlöslichen und läßt die alkoholische Lösung, welche Chinin, Cinchonin, Chinidin, Cinchonidin nebst einem Theile des in feiner größerer Menge ungelöst bleibenden Farbstoffes enthält, erkalten, wobei die Hauptmenge des Cinchonins auskrystallisirt. Den Rest des Niederschlages kocht man noch ein oder mehrere Male mit neuen Mengen von Alkohol aus, um denselben die Gesamtmenge der Alkaloide zu entziehen. Diese alkoholische Lösung, die nicht mehr concentrirt genug ist, um Cinchonin auskrystallisiren zu lassen, benutzt man nach dem Erkalten, um die Cinchoninkristalle damit zu waschen, und vereint die Waschlöslichkeit mit der von den Cinchoninkristallen getrennten Mutterlauge, die nun ganz überwiegend Chinin enthält. Die alkoholische Lösung wird mit Wasser verdünnt, mit Schwefelsäure bis zur eben erkennbaren sauren Reaction versetzt, wodurch die Basen in schwefelsaure Salze verwandelt werden, und weiter verarbeitet, wie unten gezeigt werden wird.

Hat man mit Rinden mit vorwaltendem Chinin-gehalte zu thun, so ist diese Krystallisation des Cinchonins nicht erforderlich. Man extrahirt dann den Niederschlag, welcher die Basen enthält, siedend heiß, entweder mit schwächerem Weingeist von 65 bis 70 Proc., oder mit Benzin, Petroleumäther, Terpentinöl, worin die Basen

vollständig löslich sind. Hat man Alkohol angewandt, so neutralisirt man nach Zusatz von Wasser mit Schwefelsäure und gewinnt den Alkohol durch Destillation; hat man die Basen in einer der öligen Flüssigkeiten gelöst, so ist diese mit verdünnter Schwefelsäure zu schütteln, wodurch die Basen als schwefelsaure Salze in die wässrige Flüssigkeit übergehen, während das Benzin, Petroleumäther u. auf derselben schwimmen. Beide Flüssigkeiten werden durch Decantation von einander getrennt. Bei dem Zusätze der Schwefelsäure ist streng zu beachten, daß kein Ueberschuß angewandt werde, die wässrige Lösung der schwefelsauren Salze darf höchstens ganz schwach sauer sein, ist aber besser ganz neutral zu halten. Um dies zu erreichen und dennoch dem Benzin alle Basen zu entziehen, verfährt man am besten so, daß man anfangs mit einer ungenügenden Menge von Schwefelsäure behandelt und so nur ganz neutrale Lösung erhält. Nachdem man diese zur weiteren Verarbeitung beseitigt hat, schüttelt man das Benzin nun mit einem Ueberschuß von Schwefelsäure und verwendet diese Flüssigkeit dann, um sie auf eine zweite Menge mit Alkaloiden gesättigten Benzins wirken zu lassen. Man kann es so erreichen, immer neutral reagirende Lösungen zu erzielen.

Die schwefelsaure Lösung enthält die sämmtlichen Alkaloide, und zwar als basisch schwefelsaure Salze. In dieser Form haben die Salze der einzelnen Basen sehr verschiedene Löslichkeit, das basisch schwefelsaure Chinin ist weit schwerer löslich als die Salze der anderen Basen. Wir benutzen diese Eigenschaft, um das Chinin von den anderen Alkaloiden zu trennen. Dies ist indessen nur dann möglich, wenn nicht gleichzeitig neben dem basischen auch neutrales (sauer reagirendes) Salz vorhanden ist, weil das neutrale Chininsalz so leicht löslich ist, daß es bei dem Cinchoninsalze verbleiben und folglich Verlust herbeiführen würde. Ist daher bei der Neutralisation der alkoholischen Lösungen durch einen Ueberschuß von Schwefelsäure eine schwach saure Reaction geblieben, so thut man wohl, diese durch Zusatz einer geringen Menge Natron zu beseitigen.

Die schwefelsaure Lösung verdampft man bis zur Krystallisationsfähigkeit und läßt erkalten, wobei die ganze Flüssigkeit zu einem Brei von Krystallnadeln erstarrt. Von diesem läßt man die Mutterlauge abtropfen und preßt den Rückstand stark aus. Die braun gefärbte Mutterlauge, neben ganz wenig basisch schwefelsaurem Chinin die entsprechenden Salze des Cinchonins, Chinidins und Cinchonidins enthaltend, wird meistens zur Darstellung des Cinchonins oder des Chinoidins (siehe unten) verwertet.

Die abgepreßte Masse, rohes schwefelsaures Chinin, ist noch mit geringen Mengen von schwefelsaurem Cinchonin verunreinigt und außerdem ziemlich stark gefärbt. Zur weiteren Reinigung krystallisirt man mehrere Male um, was außerordentlich leicht ausführbar ist, da das schwefelsaure Chinin verhältnißmäßig leicht in kochendem, aber sehr schwer in kaltem Wasser löslich ist. Man verfährt dabei so, daß man das rohe Salz gleich mit siedendem Wasser übergießt, rasch im Dampfbade aufkocht, filtrirt und erkalten läßt, man vermeidet möglichst jede Verdampfung, da das Chinin sehr geneigt ist, sich dabei

zu zerlegen und umkrystallisirbare Producte zu liefern. Die beim ersten Umkrystallisiren fallende Mutterlauge wird zum Lösen von rohem Salze benutzt, die Mutterlauge der zweiten Krystallisation wird gebraucht, um schon einmal krystallisirtes Salz zu lösen u. s. f., so daß man die reiner werdenden Producte aus immer reineren Mutterlaugen und zuletzt aus reinem Wasser umkrystallisirt. Gelingt es nicht durch bloße Umkrystallisation, ein völlig farbloses Salz zu erlangen, so wird die heiß gesättigte Lösung mit einer möglichst geringen Menge frisch ausgeglühter Thierkohle einige Zeit digerirt und dann nach dem Filtriren zum letzten Male krystallisirt. Die Anwendung der Kohle führt immer Verluste herbei, da die Kohle Chininsalze absorbiert, man sollte sie deshalb nie anfangs, so lange noch in der Flüssigkeit viel Farbstoff enthalten ist, sondern immer nur anwenden, um die letzten, auf keine andere Weise zu beseitigenden geringen Mengen von Farbstoff aufzunehmen. Die gebrauchte Kohle kocht man mit Alkohol aus, um ihr das absorbierte Chininsalz zu entziehen.

Der bei weitem größte Theil des Chinins wird als basisch schwefelsaures Salz in den Handel gebracht. Will man daraus das reine Chinin darstellen, so wird das basisch schwefelsaure Salz mit etwa 50 Th. kaltem Wasser übergossen und durch Zusatz von so viel verdünnter Schwefelsäure, wie gerade zur Lösung erforderlich ist, in das neutrale Salz verwandelt. Diese Lösung wird mit Natronhydrat versetzt bis zur deutlich alkalischen Reaction, wodurch reines Chinin als weißer Niederschlag gefällt wird, welches auf Filtern gesammelt, mit kaltem Wasser gewaschen und bei niedriger Temperatur bei Lichtabschluß getrocknet wird. Bei der Abscheidung und Trocknung des Chinins ist jede über Blutwärme hinausgehende Temperatur zu vermeiden, weil das Chininhydrat bei höherer Wärme zu einer harzartigen Masse zusammenschmilzt.

Nebenproducte der Chinindarstellung. Cinchonin und Chinoidin. Die oben erwähnte Krystallisation, aus der bei der Verarbeitung grauer und brauner Rinden erhaltenen alkoholischen Lösung der Basen, besteht aus Cinchonin, wesentlich verunreinigt nur durch anhängenden Farbstoff. Zur weiteren Reinigung löst man es von neuem in Alkohol, läßt krystallisiren und behandelt, nach Beseitigung der größten Menge des Farbstoffes durch wiederholte Umkrystallisation, mit Thierkohle in alkoholischer Lösung, worauf dann das Cinchonin in schönen farblosen Krystallen zu erhalten ist.

Verdampft man die Mutterlauge, aus welcher das rohe schwefelsaure Chinin krystallisirt ist, vorsichtig im Wasserbade, so läßt sich eine zweite Krystallisation gewinnen, die vorwiegend aus schwefelsaurem Cinchonin besteht. Die Krystalle werden mit kaltem Wasser gewaschen, umkrystallisirt und entweder als schwefelsaures Cinchonin in den Handel gebracht, oder in reines Cinchonin umgewandelt, indem man ihre wässerige Lösung mit Natron zerlegt, das in Wasser fast unlösliche Cinchonin wäscht, trocknet und aus Alkohol umkrystallisirt.

Die Mutterlauge, aus welcher das rohe schwefelsaure Cinchonin krystallisirt ist, ist in der Regel nicht weiter krystallisationsfähig. Man verdünnt dieselbe mit heißem Wasser und übersättigt mit kohlensaurem Natrium. Es

entsteht dadurch ein anfangs flockiger Niederschlag, der in der heißen Flüssigkeit zu einer harzigen braunen Masse zusammengeht. Diese enthält neben Spuren von Chinin und Cinchonin vorzugsweise amorphe Chinabasen, ferner Cinchonidin und andere Umwandlungsproducte, sie hat den Namen Chinoidin oder Chinoidin erhalten.

Eigenschaften. Das durch Fällung erhaltene Chinin bildet eine lockere käfige Masse. Nach Dudenans ist dieser amorphe Niederschlag das Hydrat, $C_{20}H_{24}N_2O_2 + 9H_2O$, das sich in Berührung mit der Mutterlauge aber allmählig in das Hydrat, $C_{20}H_{24}N_2O_2 + 3H_2O$, verwandelt. Nach Hesse wird zunächst wasserfreies Chinin gefällt. Das wasserfreie Chinin kann in langen glänzenden Nadeln krystallisirt erhalten werden, wenn man das ganz reine Hydrat in schwachem Weingeist löst und die Lösung eine Woche lang auf einer Temperatur von 30° erhält.

Die Chininhydrate geben mit Chloroform eine Lösung der wasserfreien Base. Das Wasser scheidet sich in einer Schicht von der Lösung, die bei dem Abdampfen amorphes Chinin liefert.

Das wasserfreie Chinin schmilzt bei 177° . Es ist löslich in Aether, verdünntem Alkohol, Petroleumäther, Benzol. Bei 15° löst sich 1 Th. Chinin in 1960 Th. Wasser.

Man kennt vier Chininhydrate:

1. $C_{20}H_{24}N_2O_2 + H_2O$ erhält man nach van Heyningen, der es als γ -Chinin bezeichnete, wenn man frisch gefälltes und ausgewaschenes amorphes Chinin längere Zeit an der Luft liegen läßt. Nach Hanamann wird es durch Ammoniak aus einer warmen Chininlösung gefällt. Hesse vermuthet, es bilde sich beim Trocknen des dreifach gewässerten Hydrates. Es ist nicht in krystallisirtem Zustande erhalten worden.

2. Das Hydrat, $C_{20}H_{24}N_2O_2 + 2H_2O$, soll nach Schützenberger entstehen, wenn man in einer Lösung von Chinin in verdünnter Schwefelsäure mittelst Zinkwasserstoff entwickelt, mit Ammoniak fällt, den Niederschlag in Weingeist löst und den Verdunstungsrückstand bei 120° trocknet.

3. Das Hydrat, $C_{20}H_{24}N_2O_2 + 3H_2O$, ist am sichersten bekannt. Es bildet sich beim Fällen einer Chininsalzlösung durch Ammoniak oder Natron, wenn der Niederschlag längere Zeit mit der Lösung in Berührung bleibt. Es krystallisirt aus Alkohol in feinen seidenglänzenden Nadeln. Es schmilzt nach Hesse bei 57° , verliert dabei Wasser und wird zu fast wasserfreiem Chinin, welches bei $176,8^\circ$ schmilzt. 1 Th. des Hydrats löst sich bei 15° in 1670 Th. Wasser. Das Drehungsvermögen für polarisirtes Licht ist verschieden nach Concentration und nach der Natur des Lösungsmittels. Hesse fand für die 3 procentige Aetherlösung ($d = 0,7296$) bei gewöhnlicher Temperatur $[\alpha]_D = - (158,7 - 1,911 c)$, für die Auflösung in 97 grädigem Alkohol $[\alpha]_D = - (145,2 - 0,657 c)$, für die 5 procentige Chloroformlösung des wasserfreien Chinins $[\alpha]_D = - 106,6$. Säuren vergrößern die Ablenkung.

4. Das Hydrat, $C_{20}H_{24}N_2O_2 + 9H_2O$, fällt nach Dudenans beim Fällen einer Lösung mit Ammoniak. Es ist wenig stabil und geht leicht in das Hydrat mit $3H_2O$ über.

Die von Hanamann beschriebenen Hydrate mit 5 und 8 H₂O sind zweifelhaft.

Salpetersäure löst das Chinin; beim Erwärmen der Lösung entsteht Cinchomeronsäure.

Durch Wasserstoff aus Zink und Schwefelsäure wird das Chinin in Hydrochinin, C₂₀H₂₆N₂O₃, übergeführt.

Durch Erhitzen mit Schwefelsäure wird das Chinin in das isomere Chinicin verwandelt. Mit rauchender Schwefelsäure bildet sich eine Sulfosäure. Beim Kochen von Chinin mit Bleisuperoxyd und Wasser unter allmählichem Zusatz von Schwefelsäure bildet sich eine rothe Masse, die aus Alkohol krystallisirbar ist (Chinetin). Mit Kalihydrat geschmolzen giebt das Chinin Chinolein, C₉H₇N, und andere Basen. Dieser Körper entsteht auch, wenn Chinin mit Wasser auf 250° erhitzt wird.

Durch Erhitzen mit Glycerin auf etwa 180°, auch durch Schmelzen des schwefelsauren Salzes, geht das Chinin in das isomere Chinicin über.

Durch Behandlung mit Säurechloriden können die betreffenden Säureradicalen in das Chininmolekül eingeführt werden.

Trockenes Chlorgas verwandelt Chinin in eine rothe Substanz, die in Alkohol löslich ist. Wird das Chlor zu in Wasser suspendirtem Chinin geleitet, so entsteht eine Lösung, welche anfangs hellroth, dann violett und dunkelroth gefärbt ist und schließlich unter Entfärbung eine rothe fleberige Substanz ausscheidet. Wird Chinin in schwefelsaurer Lösung mit Chlorwasser, dann mit Ammoniak im Ueberschusse versetzt, so entsteht eine grüne Färbung. Die Reaction ist charakteristisch für das Chinin. Wenn dabei statt des Chlorwassers Chloralkalilösung angewendet wird, so entsteht ein grüner harziger Niederschlag, das sogenannte Thalleiochin neben anderen als Rufiochin und Melanochin bezeichneten Körpern. Wenn nach der Behandlung des schwefelsauren Chinins mit Chlor- oder Bromwasser einige Tropfen einer Lösung von Ferrocyankalium, dann tropfenweise Ammoniak hinzugesetzt wird, so entsteht eine prachtvoll rothe Färbung, die im Ueberschusse zu der gleichen Färbung und der voluminösen Fällung, welche schwefelsaures Chinidin unter gleichen Umständen giebt, rasch verschwindet.

Der elektrische Strom wirkt leicht auf das neutrale schwefelsaure Chinin. Am positiven Pole tritt eine rothe Färbung auf, während Sauerstoff, Kohlensäure und Kohlenoxyd sich entwickeln.

Ueber die Löslichkeit des Chinins sind sehr verschiedene Angaben vorhanden. Dies rührt vermuthlich daher, daß die Bestimmungen mit Chininen von verschiedenem Wassergehalte oder mit unreinem Chinin gemacht worden sind.

Nach Pelletier und Caventou löst sich 1 Th. in 300 Th. kochendem Wasser; nach Duflos in 364 Th. kaltem und 267 Th. kochendem Wasser. F. Sestini giebt für wasserfreies Chinin 1667 Th. Wasser von 20° und 902,5 Th. von 100° an, für das Hydrat mit 3 H₂O 1428 Th. von 20° und 773,4 Th. von 100°.

Alkalien vermindern die Löslichkeit; dieselbe wird gleich Null in einer Flüssigkeit, welche 1/6 Alkali enthält.

Dragendorff giebt an, 1 Th. Chinin löse sich in 1167 Th. kaltem Wasser, 2 Th. siedendem Alkohol, 60 Th. Aether und 1,818 Chloroform.

J. Regnauld hat gefunden, daß 1 Th. Chinin sich löst in 2266 Th. Wasser von 15°, 760 Wasser von 100°, ferner in 1,33 Alkohol bei 15°, 22,632 Aether, 1,9259 Chloroform.

Nach Hesse gebraucht das wasserfreie bei 177° schmelzbare Chinin 1960 Th. Wasser von 15° zur Lösung. 100 Th. Chloroform lösen nach Pettenkofer 55, nach Schimper 15,2 Th. Es löst sich nach Dudemans in 30 Th. siedendem Benzol und 200 Benzol von 15°.

Es ist ferner in einigen fetten und flüchtigen Oelen, sowie in Glycerin löslich.

Das Chinin ist eine starke Base, aus Ammoniumsalzen treibt es in der Wärme Ammoniak aus; auf Zusatz verdünnter Säuren löst es sich leicht zu Salzen. Die meisten dieser Salzlösungen zeigen schöne blaue Fluorescenz. Sie werden durch Einwirkung des Lichtes unter Gelbfärbung zersetzt.

Die sauren Lösungen werden durch alle Alkalien gefällt; versetzt man mit Ammoniak und schüttelt dann sofort mit Aether, so löst sich das ausgeschiedene Chinin, indem es von dem Aether aufgenommen wird. — Unterschied von Cinchonin, welches fast unlöslich in Aether ist und daher, wenn es dem Chinin beigemengt war, bei dieser Behandlung ungelöst bleibt.

In wässrigem Ammoniak ist das Chinin löslicher als Cinchonin, Chinidin und Cinchonidin. Um Chinin auf diese Alkaloide zu prüfen, verwandelt man es in das schwefelsaure Salz, indem man 1 g Chininhydrat mit einer wässrigen Lösung von 0,5 g schwefelsaurem Ammonium übergießt und im Wasserbade zur Trockne verdampft; der Rückstand von schwefelsaurem Chinin wird mit etwa 10 ccm Wasser von 15 bis 17° übergossen und damit durch anhaltende Digestion eine kalt gesättigte Lösung dargestellt, die vom Ungelösten abfiltrirt wird; hiervon nimmt man 5 ccm und versetzt mit Ammoniak in einer Quantität, welche der Temperatur der Flüssigkeit entspricht, bei 15° mit 7 ccm, bei 16° mit 7,5 ccm, bei 17° mit 8 ccm, bei 18° mit 8 ccm einer zehnpromcentigen Ammoniaklösung (spec. Gew. 0,960), bei völlig reinem Chinin löst sich bei diesen Verhältnissen der zuerst entstehende Niederschlag ganz klar auf, während die Flüssigkeit mehr oder weniger trübe bleibt, wenn jene Körper vorhanden waren.

Das Chinin ist ein tertiäres Diamin. Es verbindet sich mit Jodäthyl zu Aethylchininjodid, welches durch Einwirkung von Silberoxyd eine Ammoniumbase, C₂₂H₂₄N₂O₂ · C₂H₅ · OH, liefert. Dies ist eine krystallisirbare starke Base. Nach Claus wird das Aethylchininjodid allerdings auch durch Kalilauge zersetzt, wenn man in der Wärme operirt. Es entstehen dabei tertiäre Amine, welche dem Chinin homolog sind. Als Diamin charakterisirt das Chinin sich dadurch, daß es auch mit 2 Molekülen Jodmethyl u. s. w. Verbindungen (Dijodmethylchinin u. s. w.) eingeht.

Salpetrige Säure oxydirt das Chinin zu Oxichinin, C₂₀H₂₄N₂O₃, eine Base vom Schmelzpunkt 200°.

In der Form des schwefelsauren Salzes wird das Chinin durch übermangansaures Kalium zu Oxalsäure und Pyridintricarbonsäure, $C_5H_3N(COOH)_3$, oxydirt. Wenn die Einwirkung bei 0° stattfindet, so bildet sich anfangs Ameisensäure und eine neue Base, das Chitenin, $C_{19}H_{22}N_2O_4$ (Straup). Wenn freies Chinin mit übermangansaurem Kalium behandelt wird, so entsteht nach Körner ein Dihydroxylchinin, $C_{20}H_{26}N_2O_4 + 3H_2O$; ferner bildet sich eine Pyridindicarbonsäure (Cinchomeronensäure) und Chitenin; in alkalischer Lösung gehen 44,6 bis 44,2 Proc. des Stickstoffs in Ammoniak über; 23,6 bis 26,1 Proc. des Kohlenstoffs in Oxalsäure, 34 bis 35,7 Proc. in Kohlsäure.

Bei der Drydation mit Chromsäure entsteht Chininsäure, $C_{11}H_9NO_3$, außerdem eine zweite amorphe Säure, Kohlsäure und etwas Ameisensäure.

Löst man das schwefelsaure Chinin in heißer Essigsäure und tropft alkoholische Jodtinctur zu, so scheiden sich beim Erkalten große tafelförmige Krystalle ab, die im durchfallenden Lichte fast farblos, im reflectirten Lichte grün, metallisch glänzend sind und stärker als der Turmalin das Licht polarisiren. Dieses schwefelsaure Jodchinin ist nach seinem Entdecker Herapathit genannt. Die Zusammensetzung ist $4(C_{20}H_{24}N_2O_2) \cdot 3SO_4H_2 \cdot 2HJ \cdot J_4$. Außer dem Herapathit sind noch verschiedene andere schwefelsaure Jodchininsalze durch Einwirkung von Jod auf heiße alkoholische Lösungen der schwefelsauren Chinine dargestellt worden.

Das Chinin bildet neutrale und saure Salze (die gewöhnlich als basische bezw. neutrale Salze bezeichnet werden), je nachdem 1 Mol. Basis mit 1 oder 2 Mol. einer einbasischen Säure oder den äquivalenten Mengen mehrbasischer Säuren in Verbindung tritt. Die Salze sind meistens schwerer löslich und besser krystallisirbar, als die entsprechenden Cinchoninsalze. Ihr Geschmack ist bitter. Aus der großen Anzahl Salze seien nur die arzneilich wichtigen hervorgehoben.

Basisch schwefelsaures Chinin, *Chininum sulfuricum* der *Pharmacopoea germanica*, wird fabrikmäßig unmittelbar aus der Rinde gewonnen, indem man den schwefelsauren Auszug, wie es bei der Darstellung des Chinins beschrieben ist, erkalten und krystallisiren läßt, oder indem man das durch wiederholte Fällung gereinigte Chininhydrat in warmer verdünnter Schwefelsäure löst, wobei man so viel Chininhydrat anwendet, bis die Lösung nicht mehr sauer reagirt.

Nach dem Erkalten krystallisirt das Salz in schönen glänzenden Nadeln, die bei genügender Reinheit des Chininhydrates blendend weiß sind, sonst durch Umkrystallisation aus heißem Wasser gereinigt werden. Das schwefelsaure Chinin ist in kaltem Wasser weit schwieriger löslich als die schwefelsauren Salze aller übrigen Chinabasen, es ist daher durch Umkrystallisiren leicht von den es begleitenden Salzen zu befreien.

Das aus der wässerigen Lösung krystallisirte Salz $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 + 7H_2O$ giebt 6 Mol. seines Krystallwassers schon bei gewöhnlicher Temperatur ab und verwittert; beim Trocknen bei 120° wird es wasserfrei. Es löst sich in etwa 800 Th. kaltem, in 25 Th. siedendem Wasser, in 60 Th. kaltem Alkohol, nicht in

Aether. Seine Lösung hat den alle Chininsalze charakterisirenden höchst bitteren Geschmack.

Die wässrige Lösung zeigt keine blaue Fluorescenz; diese wird aber durch einen Tropfen verdünnter Schwefelsäure hervorgerufen.

Neutrales schwefelsaures Chinin, *Chininum bisulfuricum* Pharm. Germ. Bei der Darstellung dieses Salzes geht man am besten von der des vorigen aus, da man jenes leicht durch Umkrystallisation reinigen kann, was bei dem neutralen Salze wegen seiner großen Löslichkeit kaum möglich ist. Das Chininsalz wird mit seinem doppelten Gewichte heißem Wasser übergossen und der heiße Krystallbrei mit der erforderlichen Menge Schwefelsäure, die vorher mit dem fünffachen Gewichte an Wasser verdünnt ist, allmählig unter starkem Umrühren vermischt. Bei Anwendung reiner Substanzen erhält man eine völlig klare Lösung, die man durch langsame Verdunstung an einem mäßig warmen Orte nur noch wenig zu concentriren braucht, um sie dann in der Kälte krystallisiren zu lassen. Die von den Krystallen getrennte Mutterlauge verdunstet man wieder bei niedriger Temperatur, bis ein Tropfen beim Erkalten Krystallbildung zeigt, und gewinnt so eine zweite Krystallisation. Die Mutterlauge lassen sich, wenn die Flüssigkeit nie zu stark erhitzt war, bis auf einen kleinen Rest aufarbeiten, das letzte wird durch Fällen der verdünnten Mutterlauge mit kohlensaurem Natrium als Chininhydrat zu gute gemacht. Die Zusammensetzung entspricht der Formel $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 7H_2O$. Je nach der Concentration der Lösung, in welcher die Krystalle sich gebildet haben und je nachdem dieselbe rasch oder langsam erkaltet ist, sind die Krystalle entweder große, rechtwinkelige Prismen, oder feine Nadeln. Sie verwittern leicht an der Luft und schmelzen bei 100° . Sie sind in siedendem Wasser in jedem Verhältniße, in 10 bis 11 Th. kaltem Wasser, in heißem Alkohol sehr leicht löslich. Die aus der alkoholischen Lösung gewonnenen Krystalle zerfallen an der Luft sogleich zu Staub. Die Lösung dieses Salzes fluorescirt mehr als jede andere.

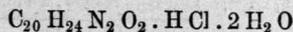
Basisch chlorwasserstoffsaures Chinin, *Chininum hydrochloricum* Pharm. Germ. wird am leichtesten erhalten durch Zerlegung von basisch schwefelsaurem Chinin mit Chlorbaryum. Man löst 1 Gew.-Th. Chlorbaryum in der zwanzigfachen Menge siedendem Wasser und fügt, nachdem man das Gefäß vom Feuer genommen hat, allmählig unter starkem Umrühren 3,6 Gew.-Th. basisch schwefelsaures Chinin, ohne dasselbe vorher zu lösen, hinzu. Man läßt das schwefelsaure Baryum sich absetzen und nimmt mit einer Pipette wenige Tropfen der klaren Flüssigkeit heraus, um dieselbe zu prüfen, ob weder das eine oder das andere Salz im Ueberschusse vorhanden ist. Keinesfalls darf ein Ueberschuß von Chlorbaryum in die Lösung kommen, weil das Chlorbaryum ein sehr giftiges Salz ist.

Nach beendeter Zerlegung filtrirt man die Lösung des chlorwasserstoffsauren Chinins von dem schwefelsauren Baryum, wäscht dieses mit möglichst wenig Wasser aus und verdunstet die Gesamtflüssigkeit anfangs im Wasserbade, bei zunehmender Concentration an einem mäßig warmen Orte zur Krystallisation. Beim Erkalten schei-

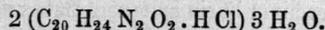
det sich das Salz als schöne, große, sternförmig gruppirte Nadeln aus. Die Mutterlauge läßt sich bei vorsichtigem Erwärmen fast bis zum letzten Tropfen verwerten.

Selbstverständlich ist das Chlornwasserstoffsaure Salz auch durch Lösen von Chininhydrat in Salzsäure darzustellen. Da aber die Reinigung des schwefelsauren Salzes leichter als die des Hydrates ist, so wird man besser von ersterem ausgehen.

Das chlornwasserstoffsaure Chinin nimmt beim Krystallisiren 2 Mol. Wasser auf, nach anderen Angaben binden 2 Mol. der Chininverbindung 3 Mol. Wasser, nach der einen oder anderen Annahme würde daher das krystallisirte Salz sein:



oder



Es löst sich in etwa 24 Th. kaltem Wasser.

Neutrales chlornwasserstoffsaures Chinin entsteht, indem man Chinin längere Zeit trockenem Salzsäuredampfe aussetzt, oder indem man das vorige Salz, oder Chininhydrat in einem großen Ueberschusse von Salzsäure löst. Es ist höchst unbeständig, auf erstere Weise bereitet, dunstet es an der Luft Salzsäure ab, die Lösung in Säure wird beim Verdünnen mit Wasser in basisches Salz und freie Säure zerfällt.

Citronensaures Eisen-Chinin, Chininum ferrocitricum Pharm. Germ. Nach Vorschrift der Pharmakopöe werden zur Darstellung dieses Salzes 6 Th. Citronensäure in 500 Th. Wasser gelöst. Dann werden 3 Th. gepulverten Eisens hinzugesetzt. Nachdem die Mischung unter öfterem Bewegen 48 Stunden im Wasserbade digerirt worden ist, wird filtrirt, das Filtrat zur dünnen Syrupdicke eingedampft und nach dem Erkalten mit 1 Th. Chinin versetzt, welches aus 1,3 Th. schwefelsaurem Chinin durch Natronlauge frisch gefällt worden ist. Nach völliger Lösung des Chinins wird die Flüssigkeit auf warme Glas- oder Porcellanplatten ausgebreitet und getrocknet. Man erhält glänzende, durchscheinende, rothbraune Blättchen von eisenartigem und bitterem Geschmacke, die in Wasser langsam, aber in jedem Verhältnisse löslich, in Weingeist wenig löslich sind. Die Masse ist kein chemisch verbundenes Doppelsalz. Nach der Vorschrift der Pharmakopöe wird dieselbe sowohl Eisenoxydul- als auch Eisenoxydsalz enthalten. Um ein einheitliches Präparat zu erhalten, würde es besser sein, Chinin in Citronensäure zu lösen und eine bestimmte Menge citronensaures Eisenoxyd hinzuzusetzen.

Prüfung des Chinins und seiner Salze auf Verfälschungen und Verunreinigungen. Bei dem hohen Preise der Chininverbindungen sind dieselben nicht selten mit anderen geringwerthigen und werthlosen Substanzen vermischt. Am gewöhnlichsten findet sich als Beimengung Gyps, Kreide, Magnesia, Schwerspath, Bor säure, Ammoniaksalze, Gummi, Zucker, Stärkemehl, Stearinsäure, Salicin, Phloridzin; aber selbst wenn das Chinin nicht absichtlich verfälscht worden ist, kann es mit anderen bei seiner Darstellung auftretenden Substanzen vermischt sein, bei mangelhafter Reinigung mit Cinchonin oder Chinidin, oder von einer dazu verwand-

ten unreinen Thierkohle mit phosphorsaurem Kalk. Ferner ist es wiederholt vorgekommen, daß Chininsalze mit Morphin und Strychnin offenbar durch Fahrlässigkeit und Nachlässigkeit vermischt gewesen sind, man hat daher seine Aufmerksamkeit auch auf die Anwesenheit dieser höchst giftigen Alkaloide zu lenken.

Bei der Prüfung überzeugt man sich zunächst von der An- oder Abwesenheit irgend welcher anorganischer nicht flüchtiger Verbindungen durch Verbrennen einer kleinen Probe auf dem Platinbleche.

Färbt die Substanz sich dunkel beim Befeuchten mit concentrirter Schwefelsäure und gelindem Erwärmen, so deutet dies auf Stärkemehl, Zucker, Dextrin oder Gummi. Bei Gegenwart von Stärkemehl wird auf Zusatz einer verdünnten Säure keine klare Lösung entstehen; die weiße ungelöst bleibende Masse, auf einem Filter gesammelt und mit Jodlösung befeuchtet, färbt sich blau. Die Lösung in verdünnter Säure ist klar: Abwesenheit von Stärkemehl. Hat man Chininhydrat, so zieht man eine Probe mit kaltem Wasser aus; Chininsalze digerirt man mit überschüssiger Magnesia und filtrirt; die wässrige Lösung auf ein kleines Volum eingengt, giebt auf Zusatz von Alkohol einen schleimig flockigen Niederschlag: Gummi; sie bleibt klar, giebt aber nach Zusatz von einer sehr geringen Menge von Kupfervitriol mit Natron eine blau gefärbte Flüssigkeit (in der, wenn Magnesia zur Abscheidung des Chininhydrates angewandt war, weißes Magnesiahydrat suspendirt ist): Zucker.

Auf Zusatz von concentrirter Schwefelsäure tritt keine Färbung ein, die Substanz löst sich aber nicht klar in verdünnten Säuren: Stearinsäure; man erhitzt die Flüssigkeit zum Sieden, die Stearinsäure wird unter Klärung der Flüssigkeit zu öligen Tröpfchen zusammenschmelzen.

Bei Gegenwart von Salicin nimmt das Chinin beim Befeuchten mit concentrirter Schwefelsäure eine röthliche Färbung an. Zum sicheren Nachweise desselben vermischt man mit verdünnter Schwefelsäure und dichromsaurem Kalium und destillirt. Die ersten Cubicentimeter des Destillates geben bei Anwesenheit von Salicin auf Zusatz von einem Tropfen neutraler Eisenchloridlösung die Reaction der salicigen Säure, sie färben sich violett. Es ist zu bemerken, daß außer dem Salicin auch andere Körper, niemals aber Chinin, diese Reaction geben. Man überzeugt sich dann weiter von der Anwesenheit des Salicins, indem man mit einem großen Ueberschusse von verdünnter Salzsäure kocht; die anfangs klare Flüssigkeit wird opalirend, trübt sich milchig durch Ausscheidung von Saliretin, welches auf Zusatz von dichromsaurem Kalium eine rothe Farbe annimmt.

Phloridzin erkennt man an einer zuerst gelben, dann roth und endlich blau werdenden Färbung, welche das damit verfälschte Chinin annimmt, wenn man es auf einem Uhrglase ausgebreitet unter eine Glocke neben eine Schale mit starkem Ammoniak stellt.

Um Cinchonin im Chinin zu entdecken, benützt man die Löslichkeit des letzteren und Unlöslichkeit des ersteren in Aether: 1 g des zu prüfenden Chinins übergießt man in einem langen Glase mit 10 ccm Aether,

schüttelt das Gemenge, fügt 2 ccm zehnpromcentiges Ammoniak hinzu; reines Chinin wird sich, ohne Rückstand zu hinterlassen, lösen, das demselben aber etwa beigemischte Cinchonin bleibt ungelöst und scheidet sich an der Berührungsfäche zwischen dem Aether und dem wässerigen Ammoniak unverändert aus.

Ganz ähnliche Reactionen zeigt das Chinidin, nur ist es nicht unlöslich, sondern schwer löslich in Aether; ein chinidinhaltiges Chinin wird sich daher weniger leicht als reines in Aether lösen, und wenn sein Chinidingehalt wenigstens 10 Proc. beträgt, so wird sich das Chinidin beim Schütteln mit Aether und Ammoniak an der Berührungsfäche beider wie Cinchonin ausscheiden, in mehr Aether aber lösen und dadurch sich wieder von Cinchonin unterscheiden. Bei Gegenwart von wenig Chinidin wird sich dieses ganz wie Chinin in Aether lösen, die Lösung erstarrt aber dann beim Verdunsten krystallinisch, während sie bei einem Gehalte von Cinchonin unter denselben Umständen gallertartig gesteht.

Es erübrigt nun nur noch die Prüfung auf Morphin und Strychnin. Zu einer Vorprüfung verwendet man ein Gemisch von Ferridcyankalium und Eisenchlorid; 5 ccm einer gesättigten Ferridcyankaliumlösung werden mit 20 ccm Wasser verdünnt, 15 Tropfen concentrirte Eisenchloridlösung und 5 Tropfen reine Salzsäure zugefügt, man erhält so eine gelbbraune Flüssigkeit. Hiermit übergießt man das Chininsalz. Wird nach Verlauf von 5 bis 10 Minuten keine Farbenveränderung wahrgenommen, so ist das Chinin frei von Strychnin und Morphin; tritt dagegen eine blaue Färbung ein, so deutet dies auf Morphin; eine beim Erwärmen erscheinende gesättigt grüne Färbung deutet auf Strychnin. Man hat dann diese Alkaloide weiter zu identificiren.

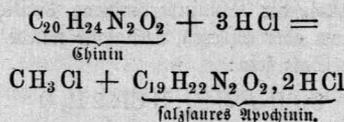
Bei Gegenwart von Morphin wird eine Lösung von Molybdän säure in concentrirter Schwefelsäure auf Zusatz einer geringen Menge der trockenen Substanz schön roth violett gefärbt. Die saure Lösung der fraglichen Substanz giebt auf Zusatz von jobsaurem Kalium sofort eine Ausscheidung von Jod, bei viel Morphin und concentrirten Lösungen in braunen Klumpen fallend, bei geringen Mengen und verdünnten Lösungen die Flüssigkeit gelb bis braun färbend; setzt man dann ein paar Tropfen Schwefelkohlenstoff zu und schüttelt, so entzieht dieser das Jod der Flüssigkeit und färbt sich intensiv violett. Diese drei Reactionen zusammengenommen lassen keinen Zweifel über die Anwesenheit des Morphins.

Zur Constatairung der Anwesenheit des Strychnins bringt man wenige Tropfen concentrirte Schwefelsäure in ein Porcellanschälchen und giebt von dem zu prüfenden Chininsalze zu, es entsteht eine vollständig farblose Lösung; darauf fügt man eine Spur feingepulvertes dichromsaures Kalium zu. Bei Abwesenheit von Strychnin färbt sich die Flüssigkeit durch die freiverdende Chromsäure röthlichgelb, bei Anwesenheit der geringsten Menge von Strychnin tritt dagegen sofort eine intensiv blauviolette Färbung ein, die nach einiger Zeit in Weinroth und endlich in Rothgelb übergeht.

Derivate des Chinins. Hydrochinin, $C_{20}H_{26}N_2O_3 + H_2O$, entsteht durch Behandlung von Chinin mit Zink

und Schwefelsäure. Es ist ein grünliches Harz, das bei 35° weich wird, bei 100° schmilzt und bei 150° ein Molekül Wasser verliert. Es ist löslich in Alkohol und Aether. Mit Chlor und Ammoniak giebt die Base die Chininreaction. Die Salze sind löslicher als die entsprechenden des Chinins.

Apochinin, $C_{19}H_{22}N_2O_2 + 2H_2O$, bildet sich neben Chlormethyl, wenn man salzsaures Chinin mehrere Stunden mit Salzsäure von 1,25 spec. Gew. auf 140 bis 150° erhitzt (Hesse):



Das Apochinin ist ein amorphes Pulver vom Schmelzpunkte 160° , in kaltem Wasser kaum löslich, leicht in siedendem, ziemlich löslich in Alkohol, Aether, Chloroform. Die Lösungen in Säuren zeigen keine Fluorescenz. Mit Chlor und Ammoniak entsteht schwache Grünfärbung. Das Rotationsvermögen einer 2procentigen alkoholischen Lösung ist nach Hesse $[\alpha]_D = -178,1^\circ$. Die Salze sind im Allgemeinen amorph.

Diacetyl apochinin, $C_{19}H_{20}(C_2H_3O)_2N_2O_2$, entsteht, wenn man Apochinin mit Essigsäureanhydrid auf 60° bis 80° erwärmt. Es ist ein amorphes Pulver, löslich in Alkohol, Aether, Chloroform und verdünnten Säuren. Die schwefelsaure Lösung hat blaue Fluorescenz. Mit Chlor und Ammoniak erfolgt die grüne Chininreaction. Die 2procentige alkoholische Lösung zeigt das Rotationsvermögen $[\alpha]_D = -61,8^\circ$.

Wenn Apochinin mit concentrirter bei -17° gesättigter Salzsäure 6 Stunden lang auf 140 bis 150° erhitzt wird, so verwandelt es sich durch Aufnahme von 3 Mol. HCl in salzsaures Hydrochlorapochinin, $C_{19}H_{23}ClN_2O_2, 2HCl$. Durch Ammoniak wird aus der Lösung des salzsauren Salzes die Base als flockiger Niederschlag gefällt, Schmelzpunkt 160° . Die alkoholische Lösung giebt mit Chlor und Ammoniak eine gelbe Färbung. Für die Lösung in 97procentigem Alkohol ist bei $c = 2$, $t = 15^\circ$, das Rotationsvermögen $[\alpha]_D = -149,1^\circ$.

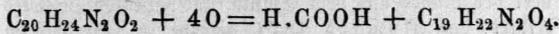
Zwei Wasserstoffatome sind durch einwerthige Säureradicale ersetzbar. Das Diacetylhydrochlorapochinin, $C_{19}H_{21}(C_2H_3O)_2ClN_2O_2$, durch Behandlung der Base mit Essigsäureanhydrid bei 60 bis 80° erhalten, bildet beim Verdunsten der ätherischen Lösung farblose Prismen vom Schmelzpunkte 184° .

Chininsulfosäure, $C_{40}H_{46}N_4O_4 \cdot H_2SO_3$ nach Schützenberger, durch Einwirkung rauchender Schwefelsäure auf Chinin erhalten, bildet ein leicht lösliches Barytsalz.

Dinitrochinin, $C_{20}H_{22}(NO_2)_2N_2O_2 + H_2O$, entsteht, wenn Chinin in ein abgekühltes Gemisch von concentrirter Salpetersäure und Schwefelsäure eingetragen wird. Amorpher Körper, der bei 130° ein Molekül Wasser verliert. Die amorphen Salze werden schon durch Wasser zersezt.

Chitenin, $C_{19}H_{22}N_2O_4 + 4H_2O$, ist ein Hydrationsproduct des Chinins. Es bildet sich neben Ameisensäure durch Einwirkung von übermangan saurem Kalium

in der Kälte auf Chininlösung, die so viel Schwefelsäure enthält, daß sich neutrales schwefelsaures Kalium bilden kann:



Der in Prismen krystallisirende Körper verliert bei 110° sein Krystallisationswasser, schmilzt bei 202° unter Zerlegung, ist unlöslich in Aether, schwierig in heißem Wasser, löslich in verdünnten Säuren, Alkalien und Ammoniak.

Die alkoholische Lösung des schwefelsauren Salzes zeigt blaue Fluorescenz. Sie polarisirt nach links.

Bei Einwirkung von übermanganfaurem Kalium auf Chinin in neutraler kalter Lösung oder durch Kochen von Chinin mit einer alkalischen Lösung von übermanganfaurem Kalium entsteht neben Oxalsäure eine Pyridintricarbonsäure, $C_5H_5N(COOH)_3$. Dieselbe Säure bildet sich auch durch Drydation von Cinchonin, Conchinin und Cinchonidin. Beim Kochen von Chinin mit Salpetersäure entsteht wesentlich die als Cinchomeronsäure bekannte Pyridindicarbonsäure, $C_5H_3N(COOH)_2$. In diese geht die Pyridintricarbonsäure durch Erhitzen auf 185 bis 190° über, bei weiterem Erhitzen in Pyridinmonocarbonensäure.

Durch Drydation des Chinins mit Chromsäure entsteht unter Kohlensäureentwicklung die Chininsäure, $C_{11}H_9NO_3$, eine Methoxylchinolin-carbonsäure, $C_9H_5N(CH_3O).COOH$.

Beim Schmelzen von Chinin mit Kalihydrat destillirt eine bei 280° siedende Base über, welche die Zusammensetzung eines Dylepidins oder Methoxylchinolins, $C_{10}H_9NO$, hat.

Alle diese Drydationsproducte führen darauf hin, das Chinin als ein Chinolin- oder Pyridinderivat anzusehen.

Durch Erhitzen mit Glycerin auf 180 bis 200° wird das Chinin in das isomere Chincin umgewandelt. Auch Chininsalze werden in höherer Temperatur zu Chincinsalzen.

Als tertiäres Amin vereinigt das Chinin sich direct mit Jodmethyl zu Jodmethylchinin, $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot CH_3J$, farblose Nadeln, deren Lösungen sich gelb färben. Durch Kochen dieser Verbindung mit Kalilauge entsteht das Methylsubstitutionsproduct des Chinins, das Methylchinin, $C_{20}H_{23}(CH_3)N_2O_2$, ein dickflüssiges, sehr bitter schmeckendes Öl. Diese tertiäre Base kann sich wieder mit Jodmethyl verbinden. Durch Einwirkung von feuchtem Silberoxyd auf Jodäthylchinin bildet sich die Hydrobase, $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot C_2H_5 \cdot OH$, ein starkes Alkali, welches sich aber leicht zerlegt (s. S. 206).

Das Chinin vermag sich nach Claus auch mit 2 Mol. eines Alkyljodids zu verbinden. Danach würde es ein Diamin sein.

Wirkung und Anwendung. Chininsalze sind bei weitem wirksamer als Chinarinde, indem von dem in diesen enthaltenen Chinin nur etwa 28 Proc. zur Resorption gelangen, von dem Chinin jener 96 Proc. Chinin ist für niedrige Organismen, Mikrozoen und Mikrophyten, in hohem Grade giftig und deshalb ein ausgezeichnetes Antisepticum. Außerlich auf die Haut gebracht, kann es Entzündung und Ausschlag hervor-

bringen; diese Hautaffectionen kommen bei Arbeitern in Chininfabriken nicht selten vor. Innerlich wirken kleine Gaben Chinin förderlich auf die Verdauung. Im Organismus wird das Chinin theilweise in Dihydroxylchinin und Chitenin verändert. Die Wichtigkeit des Chinins als Antipyreticum beruht in der Herabsetzung des Verbrennungsprocesses und damit der Körpertemperatur. In starken Dosen ist das Chinin auch für den Menschen toxisch. Therapeutische Anwendung findet das Chinin außer als Mittel gegen fieberhafte Krankheiten aller Art auch bei Augenaffectionen, als tonisirendes Mittel, als örtlich antiseptisches, als milzverkleinerndes Mittel zc.

Chinidin (Conchinin), $C_{20}H_{24}N_2O_2$, wurde 1833 von Henry und Delondre entdeckt und von Pasteur 1853 als eine dem Chinin isomere Base festgestellt. Nach Hesse kommt dieselbe, namentlich in der javanischen *Cinchona Calisaya*, in einer Menge von über 3 Proc. vor, ferner in *C. pitayensis* und *C. amygdalifolia*. In Bezug auf die Nomenclatur dieses Alkaloids herrscht große Verwirrung. Die Entdecker, sowie Pasteur, nannten dasselbe Chinidin; van Heyningen, der es aus dem Chinoidin des Handels gewonnen hatte, β -Chinin; Glasiewicz, der es aus einem Cinchonin des Handels dargestellt hatte, bezeichnete es als Cinchotin; Kirner fand 1862 in dem Handelschinidin drei als α -, β - und γ -Chinidin bezeichnete Körper. Winkler nannte das Cinchonidin Chinidin, ebenso Hesse, der das wahre Chinidin als Conchinin bezeichnete.

Man gewinnt das Chinidin aus den Mutterlauge von der Bereitung des schwefelsauren Chinins. Dieselben werden mit Natronhydrat gefällt und mit Aether ausgeschüttelt. Der Rückstand der Aetherlösung wird mit verdünnter Schwefelsäure aufgenommen. Die Lösung wird genau mit Ammoniak neutralisirt und warm mit Seignettesalz gefällt. Der Niederschlag besteht aus Cinchonidin.

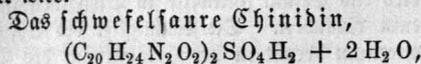
Das Filtrat wird mit Thierkohle behandelt, concentrirt und mit Jodkaliumlösung in der Wärme versetzt. Beim Erkalten scheidet sich jodwasserstoffsaures Chinidin aus. Der allmählig krystallinisch werdende Niederschlag wird mit Ammoniak zerlegt, die Base an Essigsäure gebunden, wiederum ausgefällt und aus Alkohol umkrystallisirt.

Aus dem Chinoidin des Handels, einem Rückstande von der Bereitung des schwefelsauren Chinins, gewinnt man nach dem Auflösen der Masse in Säure oder in Aether das Chinidin, indem man das weinsaure oder jodwasserstoffsaure Salz derselben bildet.

Ueber die Eigenschaften des Chinidins weichen die Angaben sehr von einander ab. Dieselben beziehen sich augenscheinlich auf Gemische von Chinidin mit anderen Chinaalkaloiden. Nach Hesse¹⁾ bildet das Chinidin monokline Prismen mit $2\frac{1}{2}$ Mol. Krystallwasser; Schmelzpunkt 168°; löslich in 2000 Th. Wasser von 15°, in 750 Th. bei Siedehitze; leichter löslich in Alkohol. Es lenkt die Polarisationsebene nach rechts; $[\alpha]_D = +236,77$; Lösung in 97 proc. Alkohol. Mit Chlorwasser und Ammoniak tritt dieselbe Reaction

¹⁾ Ann. Chem. 146, 357.

ein wie beim Chinin. Von den anderen Chinaalkaloiden unterscheidet es sich dadurch, daß es als jodwasserstoffsaures Salz in Form eines krystallinischen Pulvers gefällt wird.

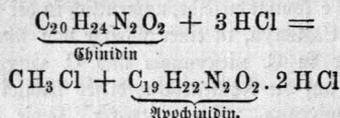


bildet zarte Prismen, die in Wasser, Alkohol, Chloroform leicht löslich sind.

Das Chinidin, ein tertiäres Amin, verbindet sich mit Alkyljodiden wie das Chinin.

Hydrochinidin entsteht durch nasirenden Wasserstoff aus dem Chinidin; sehr ähnlich dem Hydrochinin, vielleicht damit identisch.

Wenn schwefelsaures Chinidin mit 6 Th. Salzsäure von 1,125 spec. Gew. 10 Stunden lang auf 150° erhitzt wird, so bildet sich Chloromethyl und Apochinidin:



Weißes amorphes Pulver, Schmelzpunkt 137°. Chlor und Ammoniak färben dasselbe grün. Die Base lenkt die Polarisationsebene nach rechts ab.

Durch sechsstündige Einwirkung von bei — 17° gesättigter Salzsäure auf das Apochinidin bei 150° entsteht das Chlorid des Hydrochlorapochinidins, $C_{19}H_{23}ClN_2O_2 \cdot 2HCl$. Die freie Base schmilzt bei 114°. Chlor und Ammoniak färben die alkoholische Lösung gelb. Letztere polarisirt stark nach rechts.

Durch Erhitzen mit Glycerin auf 180° wird das Chinidin, wie das Chinin, in Chinicin übergeführt. Bei der Oxydation mit übermangansaurem Kalium entsteht Pyridintricarbonsäure.

In ihrer antipyretischen und allgemeinen physiologischen Wirkung stehen die Chinidinsalze den Chininsalzen sehr nahe.

Hydrochinin, $C_{20}H_{26}N_2O_2$, ist in den Mutterlaugen der Chininfabrikation enthalten. Es wird durch Ammoniak aus seinen Salzlösungen in amorphem, krystallinisch werdenden, weißen Flocken gefällt. Schmelzpunkt 168°. Die Lösung in verdünnter Schwefelsäure zeigt blaue Fluorescenz. Mit Chlorwasser und Ammoniak erfolgt Grünfärbung. Die Base ist nicht mit dem durch nasirenden Wasserstoff aus Chinin entstehenden Körper zu verwechseln (vergl. S. 205).

Cincholin hat Hesse eine in den Mutterlaugen von der Darstellung des schwefelsauren Chinins enthaltene Base genannt, welche ein stark alkalisch reagirendes, blaßgelbes, eigenthümlich riechendes Del bildet. Es ist specifisch leichter als Wasser, leicht löslich in Aether, Alkohol und Chloroform, mit Wasserdämpfen flüchtig.

Dichinidin, $C_{40}H_{46}N_4O_3$, scheint Chinin und Chinidin in allen Chinarinden zu begleiten. Amorphe Base, deren Salze auch amorph sind. In schwefelsaurer Lösung zeigt es Fluorescenz wie Chinin und Chinidin, giebt auch mit Chlor und Ammoniak dieselbe Grünfärbung wie diese Basen.

Chinicin, $C_{20}H_{24}N_2O_2$. Diese, dem Chinin und Chinidin isomere Base wurde 1853 von Pasteur entdeckt. Sie bildet sich unter dem Einflusse der Wärme oder des Lichtes aus dem Chinin und Chinidin. Dies erklärt, daß Howard 1871 dieselbe in Chinarinden aufgefunden hat.

Man erhält die Base als schwefelsaures Salz, indem man schwefelsaures Chinin oder Chinidin mit etwas verdünnter Schwefelsäure auf 130° erwärmt. Oder man schmilzt die sauren schwefelsauren Salze der genannten Basen, löst die Masse in wenig Wasser, neutralisirt genau mit Ammoniak und läßt das Salz auskrystallisiren. Durch Umkrystallisiren des schwefelsauren Salzes aus Chloroform oder des oxalsauren Salzes aus Alkohol bewirkt man die Reinigung.

Das Chinicin ist eine gelbe ölige Masse, die im Vacuum nach und nach fest wird; der amorphe Körper schmilzt dann bei 60°. Fast unlöslich in Wasser, leicht löslich in Aether, Chloroform, Aceton. Für die Chloroformlösung ist bei 15° das Rotationsvermögen $[\alpha]_D = +44,1^\circ$. Das Chinicin wird durch Chlor und Ammoniak grün gefärbt. Es ist eine starke Base und giebt gut krystallisirende Salze.

Cinchonin, $C_{19}H_{22}N_2O$. Diese Base wurde 1803 von Duncan bemerkt, 1811 von Gomez krystallisirt dargestellt. Als Alkaloid wurde sie 1820 von Pelletier und Caventou erkannt. Das Cinchonin kommt in mehreren Chinarinden, besonders der Huanacorinde, vor, mit Chinin zusammen in den rothen Chinarinden. Das von Erdmann aus der Huanacorinde erhaltene von ihm Huanochin genannte Alkaloid ist identisch mit Cinchonin; desgleichen die von Schwabe als β -Cinchonin und von Howard als krystallisirtes Cinchonidin beschriebenen Körper.

Man erhält das Cinchonin als Nebenproduct bei der Chininfabrikation (S. 203). Wenn cinchoninreiche Rinden mit Alkohol extrahirt wurden, so krystallisirt das Alkaloid beim Erkalten der alkoholischen Flüssigkeiten aus. Die Mutterlaugen vom schwefelsauren Chinin werden mit Natron gefällt. Das Cinchonin scheidet sich dann als harzartige Masse aus, die, in Alkohol gelöst, Krystalle liefert. Die Base wird durch Umwandlung in das schwefelsaure Salz, Umkrystallisation desselben, Fällung mit Ammoniak und Krystallisation aus Alkohol weiter gereinigt.

Ein Gemisch mehrerer Chinaalkaloide wird mit Aether behandelt; das Cinchonin bleibt mit Cinchonidin und Chinidin ungelöst zurück. Man löst das Gemisch in Säure und kann das Cinchonidin als weinsaures Salz, das Chinidin als Jodhydrat abscheiden. Das in Lösung bleibende Cinchonin wird durch ein Alkali gefällt und als schwefelsaures Salz weiter gereinigt.

Das Cinchonin krystallisirt aus Alkohol in wasserfreien Prismen. Für diese sind sehr verschiedene Schmelzpunkte angegeben; 236° (Hesse), 268,8° (Skraup), 257° (Caventou u. Willm). Bei 220° beginnt die Base zu sublimiren. In einem Strom Wasserstoff oder Ammoniakgas kann die Base ohne Zersetzung destillirt werden. Lange Zeit einer Temperatur von 150° ausgesetzt, zersetzt sie sich in flüssige und stüchtige Basen.

Das Cinchonin löst sich bei 10° in 3810 Th. Wasser, 371 Aether, 140 Alkohol von 0,852 spec. Gew., bei 17° in 280 Th. Chloroform. Ein Gemisch von 2 Vol. Chloroform und 1 Vol. Alkohol von 90° löst bei 15° in 100 Th. 6,2 Th. Cinchonin. Auch viele Ammoniaksalze lösen die Base.

Das Cinchonin dreht die Polarisationsebene stark nach rechts. Die Drehungsgröße wird von der Natur des Lösungsmittels und der Concentration der Lösung stark beeinflusst. Als Maximum fand Dudemans $[\alpha]_D = +237^\circ$ für eine Lösung von 0,4 bis 0,5 Proc. in einem Gemische von 10 Th. Alkohol und 90 Th. Chloroform. Die Lösung in Schwefelsäure fluorescirt nicht.

Als tertiäre Base verbindet sich das Cinchonin direct mit den Jodiden und Bromiden der Alkoholradicale. Das Jodmethylcinchonin, $C_{19}H_{22}N_2O \cdot CH_3J$, bildet schöne Nadeln vom Schmelzpunkte 254°. Es giebt mit feuchtem Silberoxyd das Methylcinchonin-oxhydrat, $C_{19}H_{22}N_2O \cdot CH_3OH$, eine in Wasser leicht lösliche Base. Das Jodmethylcinchonin, noch leichter die Bromverbindung, giebt beim Erwärmen mit Kalilauge das substituirte Methylcinchonin, $C_{19}H_{21}(CH_3)N_2O$, große Krystalltafeln vom Schmelzpunkte 74°, unlöslich in Wasser, löslich in Aether, Alkohol, Benzol, Chloroform. Es verbindet sich wiederum mit 1 Mol. Jodmethyl.

Man kennt ferner ein Dijodmethylcinchonin, sowie die entsprechenden Aethyl- und Benzyl-Verbindungen. Durch Erhitzen mit Säurechloriden entstehen Säurederivate des Cinchonins, z. B. Acethylcinchonin, $C_{19}H_{21}N_2O \cdot C_2H_5O$.

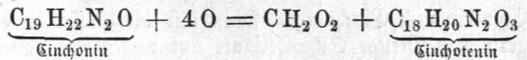
Durch Einwirkung von nascirendem Wasserstoff auf Cinchonin entstehen Hydrocinchonine. Das Dihydrodicinchonin, $2(C_{19}H_{22}N_2O)H_2$, Krystallblätter vom Schmelzpunkte 257°, entsteht neben amorphem Hydrocinchonin, $C_{19}H_{24}N_2O$, bei Einwirkung von Natriumamalgam auf Cinchonin in essigsaurer oder schwefelsaurer Lösung.

Bei der Einwirkung von salpetrigsaurem Kalium auf schwefelsaures Cinchonin entsteht ein Drycinchonin, $C_{19}H_{22}N_2O_2$ (Schützenberger). Strecker hat ein isomeres Drycinchonin aus Vibromcinchonin und Kalilauge erhalten. Noch andere Drycinchonine sind von A. Kopp¹⁾ dargestellt worden.

Durch Drydation des Cinchonins entsteht eine Reihe von Drydationsproducten, die zum Theil Säuren sind. Weidel²⁾ hat unter den durch Salpetersäure erzeugten Drydationsproducten einen basischen Körper, $C_{16}H_{13}N_2O_3$, aufgefunden, welcher alkalische Kupferlösung reducirt. Durch Einwirkung von Chlor auf eine Lösung von salzsaurem Cinchonin entsteht salzsaures Dichlorcinchonin.

Durch Kochen von Cinchonin mit verdünnter Schwefelsäure und Bleisuperoxyd entsteht eine amorphe violette Masse, das Cinchonetin.

Beim Kochen mit übermangansaurem Kalium wird das Cinchonin in schwefelsaurer Lösung unter Bildung von Ameisensäure in Cinchotenin übergeführt:



(Caventou und Willm¹⁾; Straup²⁾). Der Körper bildet seidengänzende, weiße Krystalle vom Schmelzpunkte 197°, wenig löslich in Wasser, noch weniger in Alkohol, löslich sowohl in Säuren, als auch in Alkalien, rechts polarisirend. Durch weitere Einwirkung von übermangansaurem Kalium geht es in Cinchoninsäure über.

Eine dem Cinchotenin isomere Base, das amorphe Cinchotenicin, ist von Hesse durch Erhitzen des schwefelsauren Cinchotenins auf 150° dargestellt worden.

Durch Drydation des Cinchonins mit Chromsäure oder übermangansaurem Kalium in alkalischer Lösung, oder durch anhaltendes Kochen mit Salpetersäure wird das Cinchonin zu Säuren oxydirt, die sich vom Pyridin und Chinolin ableiten.

Die Cinchoninsäure, $C_{10}H_7NO_2$, ist eine Chinolinmonocarbonsäure. Durch vorsichtiges Schmelzen derselben mit Kalihydrat geht sie über in Drycinchoninsäure, $C_{10}H_7NO_3$. Ferner entsteht, wie aus Chinin, die Cinchomeronsäure.

Das Cinchonin wirkt dem gesunden und kranken Organismus gegenüber wie Chinin, jedoch quantitativ schwächer. Wegen seines billigen Preises und seiner Geschmackslosigkeit findet es als Chininerzatz, besonders in Nord-Amerika, therapeutische Anwendung.

Das von Hesse in der Rinde von *C. rosulenta* gefundene Homocinchonin scheint identisch mit Cinchonin zu sein. Das in derselben Rinde vorkommende Dihomocinchonin, $C_{38}H_{44}N_4O_2$, ist eine amorphe Base, welche amorphe Salze bildet und deren Lösungen stark rechts polarisirend sind. Das Dicinchonin ist mit dem eben genannten Alkaloide vielleicht identisch.

Hydrocinchonin (Cinchotin), $C_{19}H_{24}N_2O$, ist ein Begleiter des Cinchonins. Bei der Drydation des letzteren mit übermangansaurem Kalium wird es nicht angegriffen. Die kleinen glänzenden Prismen schmelzen bei 267 bis 268°, sind in Wasser schwer, leichter in Alkohol (90 Th.) löslich. Die Lösungen sind rechts polarisirend.

Cinchonidin, $C_{19}H_{22}N_2O$. Dieses dem Cinchonin isomere Alkaloid wurde 1844 von Winkler entdeckt und von ihm Chinidin genannt. Es ist ein Begleiter des Chinins in vielen Rinden, nach Hesse besonders in *Cinchona lancifolia*, *C. succirubra*, *C. tucuyensis* und *C. officinalis*. Viele als eigenthümliche Chinabasen beschriebene und mit besonderen Namen belegte Körper, wie Carthagin (Gruner), Pseudochinin (Mengadurque), Chinidin (Koch), Chinovatin, Blanquidin, Homocinchonidin (Hesse), haben sich als Cinchonidin, mit mehr oder weniger fremden Stoffen vermischt, herausgestellt.

Zur Darstellung fällt man die Rückstände von der Bereitung des schwefelsauren Chinins mit Alkali, trocknet den Niederschlag und nimmt mit etwas Aether etwa vorhandenes Chinin fort. Der Rückstand besteht aus Cinchonidin,

¹⁾ Arch. Pharm. 209, 34.

²⁾ Jahresber. 1875, 770.

¹⁾ Bull. soc. chim. 12, 214.

²⁾ Ann. Chem. 197, 376.

Chinidin und Cinchonin. Man löst die Basen in der geringsten Menge Schwefelsäure und versetzt die Lösung mit einer concentrirten Lösung von Seignettesalz. Nach 24 Stunden ist nahezu alles Cinchonidin als weinsaures Salz ausgeschieden. Dasselbe wird durch Ammoniak zersetzt und das Alkaloid aus Alkohol umkrystallisirt.

Räufliches schwefelsaures Cinchonidin, welches noch immer häufig unter dem Namen „Chinidin“ im Handel vorkommt, wird mit Ammoniak zersetzt. Aus der alkoholischen Lösung der Basen krystallisirt leicht das Cinchonidin, während Chinin in der Mutterlauge bleibt.

Das Cinchonidin bildet glänzende, dicke Prismen vom Schmelzpunkte 200 bis 201°. Es löst sich bei 10° in 1680 Th. Wasser, 19,7 Alkohol von 80°, 76,4 Aether vom specifischen Gewichte 0,729. Die Lösungen wirken linksdrehend $[\alpha]_D = -107,48^\circ$ ($c = 0,297$ in Alkohol von 97°). Sie zeigen keine Fluorescenz und geben mit Ammoniak und Chlorwasser keine Färbung.

Alkalische Lösung von übermangansaurem Kalium oxydirt es zu Oxalsäure, Kohlensäure und Ammoniak. In neutraler Lösung wandelt das übermangansaure Kalium die Base unter Bildung von Ameisensäure um in Cinchotenidin, $C_{18}H_{20}N_2O_3$, isomer dem Cinchotenin, eine bei 256° unter Zersetzung schmelzende Base, deren Lösungen die Polarisations Ebene links drehen. Durch stärkere Einwirkung des übermangansauren Salzes entsteht dieselbe Pyridintricarbonsäure wie aus Chinin, Cinchonin und Cinchonin. Beim Erhitzen mit Kalihydrat entsteht Chinolin.

Mit Salzsäure erhitzt, giebt es Apocinchonidin, $C_{19}H_{22}N_2O$ (Schmelzpunkt 225°) und Hydrochlorapocinchonidin, $C_{19}H_{23}ClN_2O$ (Schmelzpunkt 200°).

Brom bildet ein Dibromsubstitutionsproduct, das durch Kalihydrat in Diorycinchonidin übergeführt wird.

Das Cinchonidin ist wie das Cinchonin eine tertiäre Base und verhält sich gegen Jodmethyl *cc.* wie dieses. Von allen Chinaalkaloiden bildet das Cinchonidin am leichtesten gut krystallisirende Salze. Auch mit Phenolen vereinigt es sich zu salzartigen Verbindungen.

Auf den Organismus wirkt es ähnlich wie Chinin, doch soll seine toxische Wirkung stärker sein. Da es als Antipyreticum dem Chinin nur wenig nachsteht, in Dosen von 0,3 bis 0,4 g keine unangenehmen Nebenwirkungen zeigt und billiger ist als Chinin, so ist es ein geeigneter Ersatz für dieses.

Cinchonicin, $C_{19}H_{22}N_2O$. Dieses mit Cinchonin und Cinchonidin isomere Alkaloid wurde 1853 von Pasteur¹⁾ entdeckt. Es bildet sich aus den schwefelsauren Salzen der beiden Isomeren, wenn dieselben mit überschüssiger verdünnter Schwefelsäure auf 130° erhitzt werden; ferner durch Schmelzen des basisch weinsauren Cinchonins (Pasteur) oder durch Schmelzen des sauren weinsauren Cinchonidins (Hesse), endlich durch Erhitzen eines Gemenges von Cinchonin oder Cinchonidin mit Glycerin auf 210° (Hesse²⁾.

Das Cinchonicin verhält sich zum Cinchonidin und Cinchonin, wie das Chinicin zum Chinidin und Chinin.

Bermitteltst des gut krystallisirenden oxalsauren Salzes kann man das Cinchonicin rein darstellen. Die freie Base bildet eine harzartige Masse, bei 50° schmelzend, sehr löslich in Alkohol, Chloroform, Benzol, Aether. Sie ist rechtsdrehend, $[\alpha]_D = +46,5^\circ$ in Chloroformlösung. Mit Chlorwasser und Ammoniak tritt keine Färbung ein. Uebermangansaures Kalium oxydirt nicht zu Cinchotenin, sondern bildet harzige Producte. Die Salze der zweisäurigen Base sind meistens krystallisirbar. Das Cinchonicin ist ein fiebertreibender Stoff.

Hydrochinidin, $C_{20}H_{26}N_2O_2 + 2\frac{1}{2}H_2O$. Diese Base ist gewissen Sorten Chinidin beigemischt. Wenn dieses durch übermangansaures Kalium oxydirt wird, so bleibt das Hydrochinidin zurück. Es bildet prismatische Nadeln oder Krystalltafeln vom Schmelzpunkte 166 bis 167°, wenig löslich in Aether, leicht in Alkohol und in Chloroform. Die Lösung des schwefelsauren Salzes fluorescirt, dagegen nicht die Lösung in Salzsäure. Mit Chlor und Ammoniak erhält man die Chininreaction. Die Base wirkt rechtspolarisirend. Durch übermangansaures Kalium wird das Hydrochinidin nicht angegriffen, von Chromsäuremischung aber zu Chininsäure oxydirt. Es ist nicht mit dem durch Hydrogenisirung des Chinidins entstehenden Hydrochinidin zu verwechseln.

Homochinin, $C_{19}H_{22}N_2O_2$, kommt in der Cuprea-rinde vor. Die Base krystallisirt mit 1 Mol. Wasser aus wasserhaltigem Aether in Blättern, vom Schmelzpunkte 177°. Sie löst sich leicht in Chloroform. 100 Th. Alkohol von 90° lösen 7,6 Th. bei 12°; 100 Th. Aether nur 0,57 Th. Die Lösung in Schwefelsäure fluorescirt blau. Chlor und Ammoniak geben die Chininreaction. Die Base giebt mit Säuren krystallisirbare Salze.

Homocinchonidin und Cinchamidin. Das von Hesse in einigen rothen südamerikanischen Chinarinden gefundene Homocinchonidin ist nach Straup identisch mit Cinchonidin.

Aus den Mutterlauge des schwefelsauren Homocinchonidins isolirte Hesse das Cinchamidin, $C_{20}H_{26}N_2O$, welches, aus Alkohol krystallisirt, Nadeln oder Blättchen vom Schmelzpunkte 230° bildet, die in Wasser unlöslich, in Aether schwer löslich sind. Es wirkt linksdrehend, $[\alpha]_D = -98,4^\circ$ ($c = 2$ in Alkohol von 97°). Das Cinchamidin ist eine zweisäurige Base, welche meistens krystallisirbare Salze bildet.

Hydrocinchonidin (Cinchamidin), $C_{19}H_{24}N_2O$, wird aus den Mutterlauge der Cinchonindarstellung gewonnen. Es bildet, aus Alkohol krystallisirt, farblose Blättchen und Nadeln vom Schmelzpunkte 230°. Die alkoholische Lösung dreht den polarisirten Lichtstrahl nach links. Es ist sehr beständig gegen eine Lösung von übermangansaurem Kalium und bleibt daher bei der Oxydation des Kochcinchonidins mit diesem Reagens unverändert zurück.

Aricin, $C_{23}H_{26}N_2O_4$, wurde 1829 von Pelletier und Cario¹⁾ in der von Arica kommenden sogenannten

¹⁾ Compt. rend. 37, 110.

²⁾ Ann. Chem. 147, 242; 166, 277; 178, 253.

¹⁾ Ann. chim. phys. [2], 51, 585.

falschen Calisayarinde entdeckt, welche weder Chinin noch Cinchonin enthält. Außerdem kommt es in der weißen Chinarinde von Jaen und der Cuscoirinde vor. Nach der obigen von Manzini (der das Alkaloid Chinovatin oder Chinovin nannte) aufgestellten und von Hesse bestätigten Formel ist das Aricin isomer mit dem Brucin. Cusconin und Cuscocinchonin haben auch dieselbe Zusammensetzung.

Man erschöpft die Aricarinde mit angesäuertem Wasser und fällt den Auszug mit Kalkmilch. Das gefällte Alkaloid wird aus Alkohol umkrystallisirt. Von der Cuscoirinde macht man einen weingeistigen Auszug, setzt Natron zu und extrahirt die Alkaloide mit Aether, die man durch Schütteln der Lösung mit Essigsäure in die essigsäuren Salze überführt. Aus der Essigsäurelösung scheidet sich allmählig essigsäures Aricin aus. Durch vorsichtige Neutralisation der Lösung mit Ammoniak in der Wärme fällt noch mehr aus.

Die Mutterlaugen enthalten Cusconin.

Das Aricin krystallisirt aus Alkohol in wasserfreien Prismen vom Schmelzpunkte 188°. Es ist unlöslich in Wasser, sehr löslich in Chloroform und in siedendem Alkohol. Es schmeckt adstringirend, aber nicht bitter.

Die alkoholische Lösung ist linksdrehend, $[\alpha]_D = -54,09^\circ$ ($c = 1$ in Alkohol von 97° ; $t = 15^\circ$). Die salzsaure Lösung ist optisch inactiv.

Concentrirte Salpetersäure färbt das Aricin dunkelgrün und löst es dann mit gelbgrüner Farbe. Chloralkaliflösung bringt in der salzsauren Lösung des Alkaloids eine hellgelbe Färbung hervor. Schwefelsäure löst das Aricin mit gelbgrüner Farbe, die beim Erwärmen braun wird. Mit Schwefelsäure und molybdänsaurem Ammonium entsteht eine blaue Färbung, die in der Wärme in Grün, beim Erkalten wieder in Blau übergeht. Die Salze des Aricins sind im Allgemeinen krystallisirbar. Sie werden durch Ammoniak gefällt, in dessen Ueberschusse der Niederschlag sich löst. Durch Schwerlöslichkeit in Wasser sind das essigsäure und oxalsaure Aricin ausgezeichnet.

Cusconin, $C_{23}H_{26}N_2O_4 + 2H_2O$, ist von Leverkühn¹⁾ 1829 isolirt, von Hesse genauer untersucht worden.

Nachdem aus dem alkoholischen Extract der Cuscoirinde das Aricin als essigsäures Salz entfernt worden ist, versetzt man die Mutterlaugen mit schwefelsaurem Ammonium. Es scheidet sich dann sehr voluminöses schwefelsaures Cusconin aus. Man presst die Masse aus, löst in heißem Wasser und zerlegt das Salz mit Ammoniak. Das amorph ausfallende Alkaloid wird in Aether gelöst, aus welcher Lösung es in schönen Krystallen erhalten wird.

Diese verlieren, bis 80° erwärmt, 2 Mol. Krystallwasser und schmelzen bei 110°. Bei 130° tritt Zersetzung ein. Das Cusconin ist fast unlöslich in Wasser, bei 18° in 35 Th. Aether löslich, leichter in Alkohol und Aceton, sehr löslich in Chloroform. Die 2procentige Lösung in Alkohol von 97° zeigt $[\alpha]_D = -54,32^\circ$. Bei Gegenwart von Säuren nimmt das Rotationsvermögen zu.

Salpetersäure färbt das Cusconin dunkelgrün und löst es mit derselben Farbe. Schwefelsäure verursacht gelbgrüne, in der Wärme braune Färbung. Bei Zusatz von molybdänsaurem Ammonium tritt eine intensiv blaue Farbe auf, die beim Erwärmen in Grün übergeht, beim Erkalten aber wieder erscheint. Bei 130° führt Schwefelsäure das Cusconin in ein amorphes Alkaloid über.

Die Salze des Cusconins krystallisiren nicht gut und sind wenig löslich in Wasser, in dem sie sich als gelatinöse Massen ausscheiden.

Cusconidin ist ein drittes mit Aricin und Cusconin zusammen in der Cuscoirinde vorkommendes Alkaloid. Es wird als amorphe Masse durch Ammoniak aus den Mutterlaugen von dem schwefelsauren Cusconin gefällt (Hesse¹⁾).

Cuscamin hat Hesse²⁾ ein Alkaloid genannt, welches er neben Cuscaminidin, Aricin und Cusconidin aus einer der Cuscoirinde ähnlichen Rinde von Cinchona Pelletierana erhalten hat. Man stellt aus der Rinde zunächst das essigsäure Aricin dar. Auf Zusatz von Salpetersäure zu dem Filtrate scheiden sich salpetersaures Cuscamin und Cuscaminidin aus. Diese werden in die salzsauren Salze übergeführt, von denen das des Cuscamins als das weniger lösliche zuerst auskrystallisirt. Man kann auch die salpetersauren Salze mit Alkali zersetzen, die Basen mit Aether aufnehmen und dann in alkoholische Lösung bringen, aus welcher das Cuscamin zuerst auskrystallisirt.

Es bildet flache Prismen vom Schmelzpunkte 218°. In den Salzlösungen erzeugt Ammoniak einen flockigen Niederschlag.

Cuscaminidin ist ein amorphes Alkaloid, ähnlich dem Cusconidin.

Chinamin, $C_{19}H_{24}N_2O_2$, wurde 1872 von Hesse³⁾ aus einer von Ostindien kommenden Rinde von Cinchona succirubra dargestellt. Man hat es später außer in allen Arten von *C. succirubra* noch in *C. officinalis*, *C. calisaya Javanica*, *C. Ledgeriana*, überhaupt in allen von Britisch-Indien und Java kommenden Chinarinben aufgefunden. Besonders die Ledgeriana-Rinde ist reich daran.

Darstellung. Aus den Mutterlaugen von der Gewinnung des schwefelsauren Chinins scheidet man zunächst die durch Seignettesalz fällbaren Alkaloide ab, dann fällt man die noch gelösten mit Ammoniak und behandelt den Niederschlag mit Aether, welcher das Cinchonin zum größten Theil ungelöst zurückläßt. Die gelösten Alkaloide werden in die essigsäuren Salze übergeführt. Die neutrale Flüssigkeit wird warm mit Rhodankalium versetzt, bis sich nach dem Erkalten kein Cinchonin mehr nachweisen läßt. Die Lösung wird dann mit Natronlauge gefällt und der Niederschlag in der eben erforderlichen Menge siedenden, 80 grädigen Alkohols gelöst. Beim Erkalten krystallisirt das Chinamin aus. Es bildet lange Prismen vom Schmelzpunkte 172°. Bei 10° löst es sich in 1516 Th.

¹⁾ Ann. Chem. 185, 301.

²⁾ Ann. Chem. 200, 302.

³⁾ Ber. chem. Ges. 1872, 265; Ann. Chem. 207, 238.

¹⁾ Repert. Pharm. 33, 353.

Wasser; bei 20° in 105 Th. Alkohol von 80° und in 32 Th. Aether. Die Lösungen wirken rechtsdrehend. Für die 2procentige Lösung in Alkohol von 97° ist $[\alpha]_D = +104,5^\circ$.

Wenn man die Base in einem Ueberschusse von Schwefelsäure auflöst, die Flüssigkeit auf Papier tropft und dieses dann Dämpfen von Chloroxyd aussetzt, so entwickelt sich eine olivengrüne Färbung, welche an der Luft hell- bis dunkelblau wird. In Berührung mit Feuchtigkeit wird die Masse rosaroth.

Das Chinamin ist eine einsäurige Base; die Salze schmecken stark bitter. Das salzsaure Salz giebt mit Goldchlorid einen amorphen weißgelben Niederschlag, der an der Luft unter Goldabscheidung alsbald röthlich wird.

Durch Erhitzen des Chinamins mit Essigsäureanhydrid auf 60 bis 80° entsteht nicht Acetylchinamin, sondern das um H_2O ärmeres Acetylapochinamin.

Durch kurzes Kochen mit Salzsäure vom specifischen Gewichte 1,125 wird das Alkaloid in Apochinamin, $C_{19}H_{22}N_2O$, übergeführt, welche Base auch durch Erhitzen der Acetylverbindung mit Kalihydrat entsteht. Krystallisirende schwache Base vom Schmelzpunkte 114°.

Wenn Chinamin mit bei -17° gefättigter Salzsäure auf 140° erhitzt wird, so entsteht eine kautschukähnliche unlösliche Masse.

Eine Lösung von 1 Th. Chinamin in 10 Th. 13procentiger Salzsäure färbt sich nach und nach roth, trübt sich und scheidet neben einer geringen Menge eines rothen Deles Krystalle von salzsaurem Chinamidin aus.

Beim Erhitzen des Alkaloids mit verdünnter Salzsäure (1:5) auf 130° bildet sich neben Chinamicin wesentlich Chinamidin. Dieser Körper entsteht auch beim Kochen des Chinamins mit 1procentiger Schwefelsäure oder mit Weinsäure.

Das Chinamidin, $C_{19}H_{24}N_2O_2$, isomer dem Chinamin, bildet kleine Nadeln vom Schmelzpunkte 93°. Es ist eine starke Base, dessen Salze von Ammoniak nicht gefällt werden. Mit concentrirter Salzsäure entsteht keine Apoverbindung.

Das Chinamicin, ein drittes Isomeres, bildet sich auch, wenn man eine alkoholische Lösung gleicher Moleküle Chinamin und Schwefelsäure unter Zusatz einiger Tropfen Glycerin verdampft und den Rückstand auf 100° erwärmt. Es ist eine starke Base, Schmelzpunkt 100°, sehr löslich in Alkohol, Aether und Chloroform, rechtspolarisirend.

Protodinamicin hat Hesse eine dunkelbraune Flocken bildende Base genannt, welche durch Einwirkung gleicher Moleküle Chinamin und Schwefelsäure bei 120 bis 130° entsteht, und der er die Formel $C_{17}H_{20}N_2O_2(?)$ ertheilt.

Conchinamin, $C_{19}H_{24}N_2O_2$. In secundären Rinden von *C. succirubra*, d. h. solchen, die sich gebildet haben, nachdem die Rinde schon einmal abgeschält war, hat Hesse dies Alkaloid aufgefunden. Es begleitet stets das Chinamin, mit welchem (wie mit Chinamidin und Chinamicin) es isomer ist.

Man gewinnt es aus den Mutterlaugen von der Chinaminbereitung, aus deren Verdampfungsrückstand es durch siedendes Ligroin ausgezogen wird. Beim Er-

kalten der Lösung scheiden sich zunächst amorphe Basen aus. Dann werden die gelösten Basen in essigsaure Salze übergeführt und diese mit Natron gefällt. Der harzige Niederschlag wird mit warmem Wasser ausgknetet, dann in Alkohol gelöst und die Lösung mit Salpetersäure gesättigt, worauf nach einigen Tagen salpetersaures Conchinamin auskrystallisirt.

Die freie Base krystallisirt aus Alkohol in glänzenden Prismen vom Schmelzpunkte 121°; fast unlöslich in Wasser; in den gewöhnlichen Lösungsmitteln leichter löslich als das Chinamin. Die 2procentige Lösung in Alkohol von 97° giebt bei 15° $[\alpha]_D = +204,6^\circ$. Beim Erhitzen mit Salzsäure entsteht Apochinamin, $C_{19}H_{22}N_2O_2$, ganz wie beim Chinamin; auch die Salze sind denen des Chinamins ähnlich.

Paricin, $C_{16}H_{18}N_2O + \frac{1}{2}H_2O$, wurde 1845 von Winkler in einer von Para importirten Rinde entdeckt, später auch in anderen Rinden aufgefunden. Zur Trennung des Paricins von den übrigen Chinabasen benutzt man die Schwerlöslichkeit des schwefelsauren Salzes in verdünnter Schwefelsäure und den Umstand, daß nur das Paricin aus den Salzlösungen durch doppeltkohlenfaures Natrium gefällt wird. Es ist ein amorphes blaßgelbes Pulver vom Schmelzpunkte 136°, löslich in Alkohol mit gelber Farbe, sehr schwer löslich in Wasser und in Petroleumäther. Schwefelsäure löst es unter Gelbfärbung, Salpetersäure bewirkt Verharzung.

Javanin hat Hesse ein aus der chinidinreichen javanischen Calisayarinde erhaltenes Alkaloid genannt. Es krystallisirt in rhombischen Tafeln und giebt mit Schwefelsäure eine lebhaft gelbe Färbung.

Cinchonamin, $C_{19}H_{24}N_2O$, wurde 1881 von Arnaud¹⁾ aus den von Santander kommenden Rinden von *Remijia purdieana* dargestellt, in denen es mit Cinchonin zusammen vorkommt.

Die pulverisirte Rinde wird mit Kalkmilch eingetrocknet und die Masse mit Alkohol extrahirt. Der Verdampfungsrückstand wird mit Salzsäure behandelt. Das salzsaure Cinchonamin krystallisirt, während das Cinchonin gelöst bleibt. Das Cinchonamin ist unlöslich in kaltem Wasser. Aus Alkohol krystallisirt es in langen glänzenden Prismen vom Schmelzpunkte 195°. Die alkoholische Lösung dreht die Polarisationsebene nach rechts, $[\alpha]_D = 117,9^\circ$. Das salpetersaure Salz ist in sauren Flüssigkeiten unlöslich. Arnaud hat diese Reaction zum Nachweis und zur Bestimmung der Salpetersäure vorgeschlagen.

Chinoidin oder **Chinoidin**. Diesen Namen führte zuerst ein amorphes Alkaloid, welches Sertürner 1828 auf umständlichem Wege aus der Calisayarinde dargestellt hatte. Jetzt bezeichnet man als Chinoidin eine aus den letzten Mutterlaugen der Chininfabrikation erhaltene Masse, welche aus einem Gemenge amorpher Chinabasen, wesentlich Dichinidin und Dicinchonin, besteht.

Nachdem aus den Mutterlaugen des schwefelsauren Chinins Cinchonin, Cinchonidin und Chinidin möglichst

¹⁾ Journ. pharm. chim. [5], 4, 578; 8, 256; 10, 94.

abgeschieden sind, verdünnt man die braune Flüssigkeit mit Wasser, fällt mit Natronlauge, sammelt den harzartigen Niederschlag und befreit ihn durch wiederholtes Auskneten mit heißem Wasser von Farbstoffen und anderen löslichen Stoffen. Durch Lösen der Masse in Säure, Fällen der Lösung mit Natronlauge wird das Chinoidin weiter gereinigt. Schließlich wird es geschmolzen und in Tafeln oder Stangen geformt.

Es bildet eine braune, spröde, harzartige Masse von muscheligen Bruch, die schon unter 100° erweicht, in kaltem Wasser unlöslich, leicht löslich in Alkohol, Chloroform und in verdünnten Säuren ist. Durch Zusatz von Salz zu den Lösungen in Säuren wird amorphes Chinidinsalz abgeschieden, während die Salze etwa vorhandener krystallisirbarer Alkaloide größtentheils gelöst bleiben. Versetzt man die Chinoidinlösung mit Chlorwasser und Ammoniak, so tritt intensivste Grünfärbung ein. Die deutsche Pharmakopöe verlangt, daß 1 g Chinoidin sich in einer Mischung von 1 g verdünnter Essigsäure und 9 g Wasser in der Kälte bis auf einen geringen Rückstand klar löse, daß ferner 1 g Chinoidin in 9 g kaltem verdünntem Weingeist sich klar löse, und daß es beim Verbrennen höchstens 0,7 Proc. Asche hinterlasse.

Das Chinoidin ist von allen aus der Chinarine hergestellten Präparaten dasjenige, welches neben dem Chinin gegen intermittirende Krankheiten am meisten Anwendung findet. Es wird als schwefelsaures und salzsaures Salz, auch als essigsaures, citronensaures und borsaures Salz verwendet. Das letztgenannte ist wegen seiner großen Löslichkeit (1:3) zur Subcutaninjection empfohlen worden.

Chinamicin, f. Chinaalkaloide.

Chinamidin, f. Chinaalkaloide.

Chinamin, f. Chinaalkaloide.

Chinicin, f. Chinaalkaloide.

Chinidin, f. Chinaalkaloide.

Chinoidin, f. Chinaalkaloide.

Chitenin, f. Chinaalkaloide.

Cinchamidin, f. Chinaalkaloide.

Cincholin, f. Chinaalkaloide.

Cinchonamin, f. Chinaalkaloide.

Cinchonetin, f. Chinaalkaloide.

Cinchonicin, f. Chinaalkaloide.

Cinchonidin, f. Chinaalkaloide.

Cinchonin, f. Chinaalkaloide.

Cinchotenidin, f. Chinaalkaloide.

Cinchotenin, f. Chinaalkaloide.

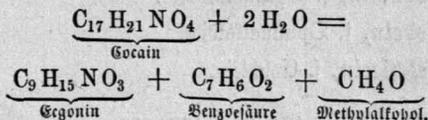
stammenden Cocoblätter werden von den Eingeborenen Südamerikas genossen und sollen die Wirkung haben, das Ertragen körperlicher Anstrengungen zu erleichtern und dabei die Zufuhr von Nahrungsmitteln für geraume Zeit entbehrlich zu machen. Nachdem Wackenroder, sowie Johnston (1853) die Blätter untersucht hatten und Gädeke eine kleine Menge einer krystallisirenden Substanz, die er für Caffein hielt, erhalten hatte, gelang es 1860 Niemann¹⁾ unter Wöhler's Leitung, ein gut charakterisirtes Alkaloid aus Cocoblättern, die R. v. Scherzer nach Europa gebracht hatte, zu isoliren.

Darstellung. Die zerstampften Cocoblätter werden mit 85 gradigem Alkohol, dem etwas Schwefelsäure zugesetzt ist, digerirt. Nach einigen Tagen wird die Lösung abgeseigt und der Rückstand ausgepreßt. Man fegt der Lösung etwas Kalkmilch zu und filtrirt die Flüssigkeit, welche das in überschüssigem Alkali lösliche Cocain enthält, neutralisirt mit Schwefelsäure und destillirt den Alkohol ab. Aus dem grünschwarzen Extracte wird durch Wasser das schwefelsaure Cocain in Lösung gebracht. Aus der wässerigen Lösung wird die Base mittelst Soda gefällt, mit Aether aufgenommen und aus Alkohol umkrystallisirt.

Lossen²⁾ hat folgendes Verfahren angegeben. Die Cocoblätter werden mit Wasser von 60 bis 80° digerirt. Die Lösung wird mit Bleieffig gefällt. Aus dem Filtrate wird das Blei durch schwefelsaures Natrium gefällt. Man macht die Flüssigkeit dann mit Soda alkalisch und schüttelt mit Aether aus. Die aus der ätherischen Lösung gewonnene noch sehr unreine Base wird in das salzsaure Salz übergeführt und die Lösung der Dialyse unterworfen. Das dialysirte Chlorid wird mit Soda gefällt und die Base mehrere Male aus Alkohol umkrystallisirt. Auf diese Weise erhält man etwa 2 g aus 1 kg Cocoblättern.

Eigenschaften. Das Cocain krystallisirt in monoklinen Prismen vom Schmelzpunkte 98°. 1 Th. der farblosen Base gebraucht 704 Th. Wasser von 12° zur Lösung; in Alkohol ist dieselbe löslicher, noch mehr in Aether. Die Lösungen schmecken bitter und bläuen rothes Lackmuspapier. Mit Ausnahme des Chlorids krystallisiren die Salze nur schwierig. Der durch Alkalien oder kohlenensaures Alkali hervorgerufene Niederschlag ist im Ueberschusse des Fällungsmittels löslich. Das salzsaure Cocain ist ein mikrokrySTALLINISCHES weißes Pulver, in Wasser und Alkohol leicht löslich. Um die Lösung vor Zersetzung durch Pilzbildung zu schützen, wird ein wenig Salicylsäure zugesetzt.

Durch Einwirkung concentrirter Salzsäure oder verdünnter Schwefelsäure in der Wärme zerlegt das Cocain sich in eine neue Base, das Ecgonin, Benzoesäure und Methylalkohol:



¹⁾ Ann. Chem. 114, 213.

²⁾ Ann. Chem. 133, 351.

VI. Cocain, C₁₇H₂₁NO₄. Die von einem in Südamerika heimischen Strauche, Erythroxylon Coca, ab-

Muspratt, Chemie, bearb. v. Stobmann u. Kerl. I.

Aus diesem Reactionsproducte wird die Benzoesäure und der Benzoesäure-Methyläther durch Aether entfernt. Die Lösung des salzsauren Ecgonins wird zur Trockene gebracht, der Rückstand mit Alkohol gewaschen, in Wasser gelöst und mit Silberoxyd zersetzt. Die Lösung läßt beim Verdampfen das Ecgonin auskristallisiren.

Aus Alkohol umkristallisirt bildet dasselbe monokline Prismen, welche 1 Mol. Kristallwasser enthalten und bei 198° schmelzen. Es ist sehr löslich in Wasser, wenig in absolutem Alkohol, unlöslich in Aether. Das gut kristallisirende salzsaure Salz ist in Wasser leicht, in Alkohol schwer löslich; ebenso das Platinchlorid-Doppelsalz.

In den Cocablättern ist noch ein zweites Alkaloid enthalten, das Hygrin. Wöhler erhielt es durch Behandlung der Blätter mit Amylalkohol; Poffen¹⁾ aus der Flüssigkeit, aus welcher das Cocain abgesehiedet war. Diefelbe wird mit Soda versetzt und mit Aether ausgeschüttelt. Das Hygrin ist eine flüssige Base, die mit Wasserdampf überdestillirt. Sie riecht nach Trimethylamin und ist nicht giftig.

Wirkung und Anwendung. Durch das Kaueu von Cocablättern werden die Indianer Südamerikas befähigt, ohne sonderliche Nahrungszufuhr bedeutende Anstrengungen zu ertragen. Diefelben kauen die Blätter zusammen mit der Asche von *Chenopodium Quinoa*. Durch das Alkali der Asche wird Gerbsäure gebunden und das Alkaloid in Freiheit gesetzt. Es lag nahe, dem Alkaloid der Cocablätter eine den Stoffwechsel hemmende Wirkung zuzuschreiben. Es ist die Art dieser Wirkung indeffen noch nicht aufgeklärt. Aus älteren Versuchen geht hervor, daß das Cocain auf die Nervencentren in kleinen Gaben erregend, in größeren lähmend wirkt. Neuere Arbeiten, namentlich von Afschenbrandt und Freud²⁾, haben gezeigt, daß das Cocain ein ausgezeichnetes Stimulans ist. Dosen von 0,05 bis 0,15 g bewirken eine Zunahme der physischen Kräfte und ein Erlöschen des Schlafbedürfnisses und Hungergefühles. Gegen Verdauungsschwäche, Anämie und besonders zur Heilung des Alkoholismus und der Morphiomantie soll es gute Dienste leisten. Ferner ist das Cocain ein höchst wirksames Anaestheticum. Nicht nur die Schleimhäute, sondern bei subcutaner Anwendung auch die Oberhaut (Grassot³⁾), erlangen durch geringe Mengen einer Lösung von salzsaurem Cocain in der Verdünnung von 1:100 völlige, mehrere Minuten andauernde Gefühlosigkeit. Von besonderer Wichtigkeit ist dies nach Versuchen von Koller, die von Pulpian⁴⁾ bestätigt worden sind, für die Augenheilkunde. Einige Tropfen der genannten Lösung bewirken nach dem Einträufeln zwischen die Augenlider sofort völlige Empfindungslosigkeit der Conjunctiva und Cornea, die Stunden lang andauert.

Codamin, f. Opiumalkaloide.

Cocain, f. Opiumalkaloide.

Colchicein, f. Colchicin.

VII. Colchicin, $C_{17}H_{19}NO_5$. Aus der Herbstzeitlose (*Colchicum autumnale*) wurde 1838 von Hesse und Geiger¹⁾ ein Alkaloid isolirt. Im Jahre 1857 zeigte Oberlin²⁾, daß dies Colchicin ein complex zusammengesetzter Körper sei und unter dem Einflusse von Säuren sich spalte in ein Harz und einen neutralen kristallisirbaren Körper, das Colchicein. Ferner bestritt Oberlin das von Hesse und Geiger behauptete Zusammenvorkommen von Veratrin und Colchicin. Ludwig³⁾ und Hübler⁴⁾ bestätigten 1864 die Resultate Oberlin's und erhielten eine amorphe Base, das Colchicin, isomer mit Oberlin's Colchicein, welches nach letzterem im *Colchicum* enthalten sein soll, nach Hübler aber nicht darin präexistirt.

Darstellung. Nach Hübler werden die Samenkörner der Herbstzeitlose mit 90 grädigem Alkohol extrahirt. Das zum Syrup eingedampfte Extract wird mit Wasser behandelt. Das wässrige Filtrat wird mit essigsaurem Blei gefällt und nach dem Filtriren das überschüssige Blei durch phosphorsaures Natrium entfernt. Aus der Flüssigkeit fällt Gerbsäure das Colchicin als unlösliches gerbsaures Salz. Der Niederschlag wird mit frisch gefälltem Bleiorydhydrat zusammen gerieben und das getrocknete Gemisch mit heißem Alkohol behandelt, welcher beim langamen Verdampfen das Colchicin hinterläßt.

Nach einem von Houdes⁵⁾ angegebenen Verfahren erschöpft man die Samen mit heißem 96 grädigem Alkohol. Das nach dem Filtriren und Abtreiben des Alkohols bleibende Extract wird mit dem mehrfachen Volumen Weinsäurelösung (1:20) behandelt, wobei Harze und Fettstoffe zurückbleiben. Aus der sauren Lösung kann das Alkaloid ohne Zusatz eines Alkalis durch Chloroform aufgenommen werden. Aus der Chloroformlösung kristallisirt das Colchicin zusammen mit färbenden Stoffen. Man löst in einem Gemische gleicher Theile Chloroform, Alkohol und Benzol, aus welcher Lösung das Colchicin durch freiwillige Verdunstung kristallisirt sich ausscheidet. Aus 1 kg Samen erhält man auf diese Weise etwa 3 g Colchicin, während 1 kg der Zwiebeln nur 0,4 g liefern.

Eigenschaften. Nach Oberlin und Hübler ist das Colchicin ein gelbliches amorphes Pulver, leicht löslich in Wasser und Alkohol, wenig in Aether. Die wässrige Lösung wird mit der Zeit trübe, indem sich Colchicein bildet. Mit Säuren bildet die Base sehr unbeständige Salze, die allmählig Colchicein liefern. Durch Drydationsmittel wird das Colchicin violett, blau, dann gelb gefärbt. Nach Houdes ist das reine Colchicin kristallisirbar.

Concentrirte Schwefelsäure färbt das Colchicin intensiv gelb; Salpetersäure von 1,4 spec. Gew. violett, dann braun und gelb; die gelbe Farbe der Schwefelsäurelösung geht durch concentrirte Salpetersäure in Violett, Blau, dann Rußbraun über; Erdmann'sches Reagens (salpetersäurehaltige concentrirte Schwefelsäure) verursacht

¹⁾ Ann. Chem. 7, 274.

²⁾ Ann. Chim. et Phys. [3], 50, 108; Journ. Pharm. Chim. [3], 30, 341; 31, 248.

³⁾ Arch. Pharm. [2], 111, 3.

⁴⁾ Arch. Pharm. [2], 121, 193; Jahresber. d. Chem. 1864, 450.

⁵⁾ Repert. de Pharm. 1834, 326.

¹⁾ Ann. Chem. 121, 374; 133, 352.

²⁾ D. med. Wochensh. 1883, Nr. 50.

³⁾ Compt. rend. 99, 1122 (1884).

⁴⁾ Compt. rend. 99, 836; Apoth. Zeitg. 5, 532.

vorübergehende blaue Färbung, Fröhde's Reagens (Lösung von 0,01 g molybdänsaures Natrium in 10 ccm concentrirter Schwefelsäure) gelbe Färbung. Nach längerem Kochen des Alkaloids in Gegenwart verdünnter Schwefelsäure wird eine alkalische Kupferlösung durch dasselbe reducirt. Dies deutet darauf hin, daß das Colchicin vielleicht ein Glucosid ist.

Nach Zeisel¹⁾ verwandelt verdünnte Salzsäure oder Schwefelsäure das Colchicin in Colchicein und eine andere amorphe Base. Diese, das Apocolchicein, bildet sich auch durch Einwirkung concentrirter Salzsäure auf das Colchicein bei 120°; dabei entwickelt sich Chloromethyl.

Das Colchicein, $C_{17}H_{19}NO_5$, krystallisirt in perlmutterartigen Blättchen, die in kaltem Wasser fast unlöslich, in heißem, sowie in Alkohol, Aether und Chloroform löslich sind. Schwefelsäure löst es mit gelber Farbe, die in Violet, dann wieder in Gelb übergeht. Es schmilzt bei 155°. Es wird durch Gerbsäure nicht gefällt und bildet mit Baryt eine unlösliche Verbindung, $(C_{17}H_{18}NO_5)_2Ba$. Während das Colchicin optisch inactiv ist, dreht das Colchicein die Polarisationsebene nach links, $[\alpha]_D = -31,6^\circ$.

Das Colchicin ist das wirksame Princip der Herbstzeitlose. Es wirkt tödtlich durch allmähliche Lähmung des Athemcentrums. Bei Menschen ist schon 0,01 g toxisch und 0,05 g letal. Colchicum (nach Kolchis in Kleinasien benannt) wurde schon im Alterthume medicinisch verwendet. In der neueren Heilkunde wird Colchicin, in stärkster Einzelgabe 0,005 g, gegen eingewurzelttes Rheuma und Sicht empfohlen. Gegengifte sind Sodawasser, Gerbstoffe, Kaffee, Opium.

Conchinamin, s. Chinaalkaloide.

Conchinin, s. Chinaalkaloide.

VIII. Coniin, $C_8H_{17}N$, wurde von Giesecke²⁾ im Jahre 1827 aus dem großen Schierling (*Conium maculatum*) als unreines schwefelsaures Salz, als reine Base 1831 von Geiger³⁾ dargestellt. Dasselbe findet sich in allen Theilen der Pflanze, besonders aber in den noch nicht ganz reifen Früchten.

Außer dem Coniin kommen im Schierling noch die Alkaloide Nethylconiin und Conhydrin vor.

Darstellung. Die zerquetschten Früchte werden mit verdünnter Natronlauge in eine Retorte gebracht. Man destillirt, bis die Dämpfe keine alkalische Reaction mehr zeigen. Das Destillat enthält Coniin, ein flüchtiges Del und Ammoniak. Man neutralisirt mit Schwefelsäure, trennt das oben schwimmende Del und verdampft die Lösung bei gelinder Wärme bis zur Syrupconsistenz. Der Rückstand wird mit einem Gemische von 1 Th. Aether und 2 Th. 90 grädigem Alkohol behandelt. Dadurch wird das schwefelsaure Coniin gelöst, während das schwefelsaure Ammonium zurückbleibt. Nach Abdessillation des Aetheralkohols, Zusatz von Wasser und nochmaligem Eindampfen bleibt ein dicker Syrup, den man mit der

Hälfte seines Volumens concentrirter Kalilauge verfest. Man destillirt dann rasch auf dem Delbade und entwässert das Destillat mit Chlorcalcium oder festem Aetzkalk. Zur ferneren Reinigung destillirt man nochmals im luftverdünnten Raume oder im Wasserstoffstrom. Das Coniin muß bei Ausschluß von Luft und Licht aufbewahrt werden.

Nach Geiger erhält man aus je 1 kg frischer Früchte 10 g, alter Früchte 5 g Coniin, während 50 kg frischer Blätter kaum 4 g liefern.

Man kann auch nach Wertheim¹⁾ die Schierlingsamen mit verdünnter Essigsäure behandeln, die Lösung im luftverdünnten Raume zur Syrupconsistenz eindampfen, Magnesia zusetzen und mit Aether ausschütteln. Die über Potasche getrocknete ätherische Lösung liefert bei der Destillation erst Coniin, dann Conhydrin.

Spuren von Ammoniak werden dem Coniin durch längeres Verweilen im Vacuum der Luftpumpe entzogen.

Eigenschaften. Das Coniin ist eine farblose ölige Flüssigkeit vom spec. Gew. 0,886 bei 0°, 0,873 bei 15°; 0,811 bei 90° (H. Schiff). Der Siedepunkt liegt bei 168 bis 170°. Es zeigt einen Geruch, der zugleich an den des Tabaks und den des Schierlings erinnert. Schon bei gewöhnlicher Temperatur verdampft dasselbe und bildet mit Salzsäure Nebel. Es wird an der Luft braun und verharzt allmählig.

Das Coniin löst bei gewöhnlicher Temperatur $\frac{1}{3}$ seines Gewichtes an Wasser und wird selbst von 100 Th. Wasser gelöst. Es ist in der Wärme weniger löslich in Wasser, als in der Kälte. Es löst sich in 6 Th. Aether, nach jedem Verhältniß in absolutem Alkohol, ist wenig löslich in Schwefelkohlenstoff, leicht dagegen in fetten und flüchtigen Oelen. Das Coniin dreht die Polarisationsebene des Lichtes stark nach rechts; doch ändert sich das Rotationsvermögen merklich mit der Temperatur und der Verdünnung der Lösungen. Petit giebt $[\alpha]_D$ zu + 10,63°. Bei 200° geht das Coniin in polymere Verbindungen über.

Das Coniin ist eine starke einsäurige Base und fällt viele Metalloxyde. Silberoxyd löst sich im Ueberschusse desselben wie im Ammoniak.

Durch Einwirkung von Chlor oder Brom auf das Coniin werden Substitutionsproducte erzeugt. Brom in alkalischer Lösung liefert den Körper $C_8H_{16}BrN$, welcher durch Behandlung mit Säure Bromwasserstoff verliert und zu einer tertiären Base, $C_8H_{15}N$, vom Siedepunkte 158° wird. Durch Behandlung mit Alkali entsteht eine isomere, aber secundäre Base, $C_8H_{15}N$, welche durch Wasserstoffzufuhr wieder zu Coniin und weiter in Octylamin verwandelt wird.

Durch Einwirkung einer alkoholischen Jodlösung auf eine alkoholische Coniinlösung bildet sich ein in gelben Octaedern krystallisirender Körper, dem Bauer die Formel $C_8H_{17}N.H.J.J_3$ ertheilt.

Salzsäuregas färbt das Coniin purpurn, dann indigoblau.

Die Salze des Coniins, zum Theil krystallisirbar, zum Theil amorph, sind löslich in Wasser, Alkohol, Aetheralkohol, unlöslich in Aether.

¹⁾ Bull. soc. chim. 40, 147.

²⁾ Arch. d. Pharm. 20, 97.

³⁾ Magaz. f. Pharm. 35, 72 u. 259.

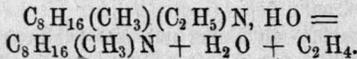
¹⁾ Ann. Chem. 100, 329.

Bei Einwirkung von salpetriger Säure auf das Coniin entsteht Nitrosoconiin (von Wertheim Azocoxyhydrin genannt), $C_8H_{16}(NO)N$. Es stellt ein hellgelbes, in Wasser unlösliches, leichtes Del dar, das sich in Säuren löst, aber durch Wasser aus diesen Lösungen wieder gefällt wird. Es siedet bei 150 bis 160°, zerfällt sich bei 200°. Wasserstoff im Entstehungszustande verwandelt es unter Ammoniakentwicklung wieder in Coniin.

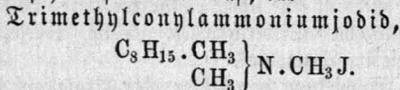
Wird dieser Körper mit Phosphorsäureanhydrid erwärmt, so bildet sich ein Kohlenwasserstoff, C_8H_{14} , das Conylen (Wertheim¹⁾), vom Siedepunkte 125° und spec. Gew. 0,7607 bei 18°. Es bildet mit Brom ein flüssiges Additionsproduct, $C_8H_{14}Br_2$, welches mit essigsaurem Silber sich so zerlegt, daß Diacetylconylen entsteht, eine sauer reagierende Flüssigkeit vom Siedepunkte 225°, die bei der Zersetzung mit Kalihydrat Conylenglycol, $C_8H_{14}(OH)_2$ (Siedepunkt 240°), liefert.

Als secundäre Base vermag das Coniin sich noch mit Alkoholradicalen zu verbinden, um tertiäre und Ammoniumbasen zu bilden. Die tertiäre Base

Methylconiin, $C_8H_{16}(CH_3)N$, wurde von Rekulé und Planta²⁾ in dem Coniin des Handels aufgefunden. Es kommt neben dem Coniin im Schierling vor. Dieselben haben es durch Destillation einer wässerigen Lösung von Methyläthylconiinoxyhydrat erhalten:



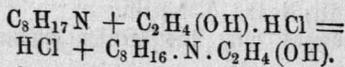
Farblose, in Wasser, besonders warmem, sehr wenig lösliche Flüssigkeit. Dimethylconiin, $C_8H_{15} \cdot \begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CH_3 \end{matrix} N$, ist von A. W. Hofmann³⁾ als Jodhydrat durch Einwirkung eines Ueberschusses von Jodmethyl auf Coniin dargestellt worden. Es ist eine tertiäre Base, indem 1 At. Wasserstoff im zweiverthigen Conylradicale, C_8H_{16} , durch Methyl ersetzt ist. Flüssigkeit vom Siedepunkte 182°. Wird dasselbe weiter mit Jodmethyl behandelt, so bildet sich die quaternäre Base, das



Das aus diesem durch Silberoxyd in Freiheit gesetzte Dryhydrat giebt bei der Destillation Conylen, Trimethylamin, sowie Dimethylconiin und Methylalkohol.

Ferner kennt man Äthylconiin, $C_8H_{16}(C_2H_5)N$, Diäthylconiin, $C_8H_{16} \begin{pmatrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{pmatrix} N \cdot OH$, Methyläthylconiin, $C_8H_{16} \begin{pmatrix} CH_3 \\ C_2H_5 \end{pmatrix} N \cdot OH$.

Endlich ist von Ladenburg⁴⁾ durch Einwirkung von Glycolmonochlorhydrin auf Coniin ein Äthoxyconiin oder Conyläthylalkin dargestellt worden:



Alle diese Körper sind Flüssigkeiten.

¹⁾ Ann. Chem. 123, 157; 130, 269.

²⁾ v. Planta u. Rekulé, Ann. Chem. 89, 129.

³⁾ Ber. chem. Ges. 1881, 705.

⁴⁾ Ber. chem. Ges. 14, 2409.

Conydrin, $C_8H_{17}NO$ (oder $C_8H_{19}NO$?). Diese Base kommt neben dem Coniin in den reifen Samen und in den Blüthen des Schierlings vor. Man kann dieselbe von dem Coniin durch Destillation im Wasserstoffstrom trennen. Das Conydrin bildet farblose Krystallblätter, welche schon bei 100° zu sublimiren beginnen. Es schmilzt bei 120,6° und verflüchtigt sich bei 224,5°, ist leicht löslich in Alkohol und Aether, ziemlich in Wasser. Die Lösungen zeigen alkalische Reaction. Mit Phosphorsäureanhydrid erhitzt, zerfällt es sich in Wasser und eine Base, $C_8H_{15}N$ (oder $C_8H_{17}N$, Coniin?).

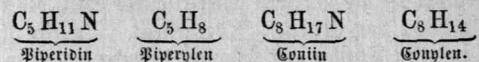
Man kennt Äthylconydrin, eine tertiäre Base, die mit Jodäthyl das Jodid der betreffenden Ammoniumbase liefert.

Ein dem Coniin ähnlicher Körper ist das Paraconiin, $C_8H_{15}N$. Dasselbe bildet sich nach Schiff¹⁾ beim Erhitzen von Butterfäurealdehyd mit Ammoniak, $2C_4H_8O + NH_3 = C_8H_{15}N + 2H_2O$; ferner nach Michael durch Reaction zwischen Butylchlorid, $CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CHCl_2$, und Ammoniak bei 100°.

Das Paraconiin ist eine Flüssigkeit vom Siedepunkte 168 bis 170°. Sein spec. Gew. ist 0,899 bei 15°. Es übt keine Wirkung auf das polarisirte Licht aus. Es ist eine tertiäre Base, die mit den Alkaloidreagentien sich fast völlig ebenso verhält wie das Coniin. Wie dieses ist es sehr giftig.

Wenn Butterfäurealdehyd, mit 5 Vol. einer alkoholischen Ammoniaklösung gemischt, mehrere Monate lang bei einer Temperatur von 25 bis 56° gehalten wird, so bildet sich neben Paraconiin noch Paradiconiin, $C_{16}H_{27}N$, eine flüssige tertiäre Base vom Siedepunkte 210° und 0,915 spec. Gew. bei 15°.

Constitution des Coniins. Das Coniin erweist sich als ein secundäres Amin, als Ammoniak, in welchem zwei Wasserstoffatome durch die zweiverthige Gruppe, C_8H_{16} , ersetzt sind. Man kann das Coniin als ein Homologon des Piperidins ansehen. In gleichem Verhältnisse stehen die Kohlenwasserstoffe Piperlylen und Conylen zu einander:



Wenn das Piperidin als ein hydrirtes Pyridin anzusehen ist, so darf das Coniin als hydrirtes Collidin (Trimethylpyridin) oder vielleicht als Propylpiperidin aufzufassen sein:



Wirkung und Anwendung. Der Schierling (*aconitum* der Griechen, *eiota* der Römer) war im Alterthume nicht nur als Heilmittel, sondern auch als schnell und tödlich wirkendes Gift in Gebrauch. Im alten Athen wurden die Verbrecher durch einen Schierlingstrank getödtet, und, wie jedermann weiß, mußte auch Sokrates den Schierlingsbecher leeren. Die heutige therapeutische Anwendung des Coniins ist angezeigt bei skrophulösen Augenentzündungen, überhaupt skrophulösen Affectionen, bei Carcinoma, bei Leiden der

¹⁾ Ber. chem. Ges. 1870, 946; 1872, 43.

Respirationsorgane, Krämpfen, Typhus und Wechsel-
fieber. Diese Anwendungen beruhen weniger auf einer
genauen Kenntniß der physiologischen Wirkung des
Coniins, haben sich vielmehr auf empirischem Wege er-
geben. Wegen der leichten Zeretzlichkeit und starken
Gifftigkeit des Coniins ist die Anwendung in der Heil-
kunde übrigens nicht zu empfehlen. Die letale Dosis
beginnt bei 0,15 g.

Conydrin, f. Coniin.

Cotarnin, f. Opiumalkaloide.

Cuprin, f. Opiumalkaloide.

Cupronin, f. Opiumalkaloide.

IX. Curarin, $C_{13}H_{35}N$. Curare ist ein aus ver-
schiedenen der Familie der Strychneen angehörigen
Pflanzen gewonnenes Extract. Dasselbe wird als Pfeil-
gift von den Indianern Guyanas und Brasiliens benutzt.
Diese Masse wurde zuerst von Koulin und Boussin-
gault ¹⁾ untersucht, die darin eine basische Substanz
entdeckten. Freyer ²⁾, der zuerst das Alkaloid krystalli-
sirt erhalten hat, kocht Curare mit Alkohol aus, destillirt,
nimmt den Rückstand in Wasser auf und fällt mit
Sublimat. Der durch Schwefelwasserstoff zeretzte Nieder-
schlag liefert beim Eindampfen krystallisiertes salzsaures
Curarin.

Das Curarin bildet eine gelbliche amorphe Masse.
Es ist zerfließlich, sehr löslich in Wasser und Alkohol,
unlöslich in Aether. Es besitzt einen bitteren Geschmack
und reagirt alkalisch. Concentrirte Salpetersäure färbt
es blutroth, concentrirte Schwefelsäure blau, nach einigen
Angaben roth. Die Salze krystallisiren meist schwierig
oder gar nicht.

Curarin gehört zu den tetanischen Giften. Inner-
lich genommen wirkt es nur wenig giftig. Subcutan
oder durch Wunden in das Blut gebracht, wirkt es aber
schon in so geringen Mengen letal, daß der chemische
Nachweis oft kaum möglich ist. Curare und Curarin-
präparate, besonders das schwefelsaure Salz, werden
therapeutisch bei Meningitis spinalis und Gesichtskrampe
angewendet; es ist auch als Gegengift des Strychnins
empfohlen worden.

Cuscamin, f. Chinaalkaloide.

Cuscoidin, f. Chinaalkaloide.

Cusconin, f. Chinaalkaloide.

Daturin, f. Atropin und Hyoscyamin.

Dichinidin, f. Chinaalkaloide.

Dicinchonin, f. Chinaalkaloide.

Eserin, f. Physostigmin.

Gnoscopin, f. Opiumalkaloide.

Homochinin, f. Chinaalkaloide.

Homocinchonidin, f. Chinaalkaloide.

Hydrochinidin, f. Chinaalkaloide.

Hydrochinin, f. Chinaalkaloide.

Hydrocinchonidin, f. Chinaalkaloide.

Hydrocinchonin, f. Chinaalkaloide.

Hydrocotarnin, f. Opiumalkaloide.

Hygrin, f. Cocain.

Hyoscin, f. Hyoscyamin.

X. Hyoscyamin, $C_{17}H_{23}NO_3$, wurde zuerst von
Geiger und Hesse dargestellt. Höhn und Reichardt
erhielten es aus dem Samen des Bilsenkrauts, Hyoscy-
amus niger, und gaben ihm die Formel. Ladenburg
zeigte, daß es isomer mit Atropin und identisch mit den
bisher als besondere Alkaloide angesehenen Körpern Da-
turin und Duboisin sei.

Das Hyoscyamin kommt neben Atropin in der Bella-
donna und in Datura stramonium vor, in letzterer
Pflanze in überwiegender Menge. Dann findet es sich
neben Hyoscin in den Samen von Hyoscyamus niger
und H. albus, ferner allein in Duboisia myoporoides.

Das Hyoscyamin des Handels, auch wohl leichtes
Atropin oder Daturin genannt, ist ein Extract von Hyos-
cyamus oder Belladonna und stets von Atropin begleitet.

Man bereitet das Hyoscyamin aus den von der Dar-
stellung des Atropins herrührenden Mutterlaugen oder
aus dem oben genannten Extract. Durch Umkrystalli-
siren des Goldchlorid-Doppelsalzes und Zerlegen desselben
mit Schwefelwasserstoff, Füllen mit Potasche, Lösen in
Chloroform und Verdampfen der Lösung erhält man die
Base im Zustande der Reinheit.

Sie bildet seidenglänzende Krystalle vom Schmelz-
punkte $108,5^\circ$. Dieser Schmelzpunkt und der des Gold-
chloriddoppelsalzes, 159 bis 160° , sind charakteristische
Unterschiede von dem Atropin.

Durch Behandlung mit Barytwasser oder rauchender
Salzsäure liefert es, wie das Atropin, Tropin und Tropa-
säure (Hyoscininsäure). Wenn man diese Spaltungs-
producte in Gegenwart verdünnter Salzsäure mit ein-
ander erwärmt, so bildet sich nicht Hyoscyamin zurück,
sondern Atropin.

Das Hyoscyamin lenkt die Polarisationsebene nach
links. Die Salze sind meistens nicht krystallisirbar.

Das Hyoscyamin des Handels zeigt in seiner Wir-
kung keinen wesentlichen Unterschied von Atropin.

Hyoscin, $C_{17}H_{23}NO_3$, in den Bilsenkrautsamen
vorkommend, ist ebenfalls isomer mit dem Atropin.
Man gewinnt es aus den Mutterlaugen von der Berei-
tung des Hyoscyamins als dicken Syrup. Bei 100° in
Gegenwart von Barytwasser zerfällt es in Tropasäure
und eine Base Pseudotropin (Schmelzpunkt 106° ,
Siedepunkt 241 bis 243°), $C_8H_{15}NO$.

Belladonnin, $C_{17}H_{23}NO_3$, wird aus den Mutter-
laugen von der Darstellung des schwefelsauren Atropins
aus Belladonna als eine braune Masse erhalten, die der
Einwirkung des Barytwassers ziemlich widersteht, aber

¹⁾ Ann. chim. phys. 39, 24.

²⁾ Zeitjhr. f. Chem. 8 (1865), 381.

sich in kochendem Alkali löst. Dieser Lösung werden durch Chloroform zwei Basen, Tropin und Dryptopin, entzogen. Belladonnin ist daher wahrscheinlich ein Gemisch von Atropin und Dryptopin.

Jaborin, f. Pilocarpin.

Japacouitin, f. Aconitin.

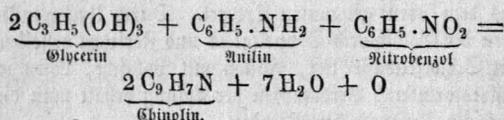
Javanin, f. Chinaalkaloide.

Jervin, f. Veratrumalkaloide.

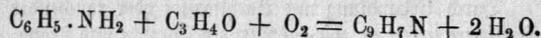
XI. Kairin, $C_{10}H_{13}NO \cdot HCl + H_2O$. Dieser Stoff kommt nicht in der Natur vor, sondern wird ausschließlich künstlich dargestellt. Seine Constitution als Pyridin- oder genauer Chinolinderivat, seine Eigenschaften, besonders seine antipyretische Wirkung, stellen ihn an die Seite der natürlichen Alkaloide.

Das Chinolin, C_9H_7N (dessen Constitution s. S. 176), entsteht neben anderen Chinolin- und Pyridinbasen bei der Destillation von Chinin oder Cinchonin mit Kali. Eine dem Chinolin isomere Base, das Leuolin, dessen Isomerie durch die verschiedene relative Stellung des Stickstoffatoms im Molekül bedingt ist, findet sich neben homologen Basen im Steinkohlentheer.

Chinolin kann künstlich dargestellt werden durch Erhitzen von Anilin mit Glycerin und Schwefelsäure oder besser von Anilin (38 Th.) mit Nitrobenzol (24 Th.), Glycerin (120 Th.) und englischer Schwefelsäure (100 Th.) (S Kraup ¹⁾):



Dabei wird das Glycerin zunächst in den Aldehyd, C_3H_4O , (Akrelein) verwandelt und der zur Oxydation nöthige Sauerstoff dem Nitrobenzol entnommen, so daß dann die Reaction eintritt:



Diese Reaction ist eine allgemeine, auch für die Homologen des Anilins gültige.

Das Chinolin, eine farblose Flüssigkeit vom Siedepunkte 238° und 1,094 spec. Gew. bei 20°, besitzt hervorragende antiseptische, antizymotische und antipyretische Eigenschaften. Eine 0,4 procentige Lösung verhindert die Fäulniß des Blutes und verzögert in hohem Grade die Gerinnung der Milch.

Beim Behandeln von Chinolin mit Wasserstoff, besonders durch Kochen mit Zinn und Salzsäure, nimmt dasselbe 4 At. Wasserstoff auf und wird zu Tetrahydrochinolin, $C_9H_{11}N$, Flüssigkeit vom Siedepunkte 244°.

Wenn in der Kraup'schen Chinolinsynthese das Anilin durch Amidophenol, das Nitrobenzol durch Nitrophenol ersetzt wird, so erhält man Drychinolin, $C_9H_6(OH)N$. Nach dem D. R.-P. 14976 von

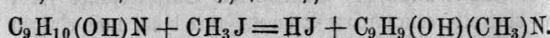
Skraup werden 1,4 kg Orthonitrophenol, 2,1 kg Orthoamidophenol, 6 kg Glycerin und 5 kg Schwefelsäure von 1,848 spec. Gew. auf 130 bis 140° erhitzt. Es bilden sich drei isomere Drychinoline. Von diesen geht das Orthoxychinolin bei der Destillation mit Wasserdampf über und erstarrt beim Erkalten zu langen Nadeln. Meta- und Paraoxychinolin werden aus dem Rückstande durch Aether ausgezogen und können durch fractionirte Fällung aus der sauren Lösung getrennt werden. Diese Körper besitzen antipyretische Eigenschaften und können ferner zur Darstellung von Farbstoffen dienen.

Drychinolin läßt sich auch, ebenso wie andere aromatische Dryproducte, aus der entsprechenden Sulfosäure darstellen. Wenn nach Bedall und D. Fischer ¹⁾ Chinolinsulfosäure mit Natrium geschmolzen wird, bis Chinolingeruch auftritt, so geht nach dem Lösen der Schmelze in Salzsäure und Zusatz von kohlensaurem Natrium beim Destilliren mit Wasserdampf das schön krystallisirende Drychinolin über.

Da beim Erhitzen von Chinolin mit Schwefelsäure zwei Sulfosäuren entstehen, die nicht gut von einander zu trennen sind, so erhält man aus diesen auch zwei isomere Drychinoline, nämlich das α - oder Ortho- und das β - oder Metaoxychinolin.

Ebenso wie das Chinolin selber vermag auch das Drychinolin durch Behandlung mit Zinn und Salzsäure 4 At. Wasserstoff aufzunehmen.

Nach D. Fischer's D. R.-P. 21150 ²⁾ geht das α -Drychinolintetrahydrür durch Einwirkung von Jodäthylen leicht in Methyl-, Äthyl- u. c. Derivat über:



Dieses α -Drytetrahydromethylchinolin krystallisirt in Tafeln vom Schmelzpunkte 114°. Das salzsaure Salz dieser tertiären Base, welches aus Wasser in dicken glänzenden Prismen mit 1 Mol. Wasser krystallisirt, ist als fiebervertreibendes Mittel unter dem Namen Kairin neuerdings bekannt geworden.

Durch Kochen von 1 Mol. α -Drychinolin mit 1 Mol. Aetkali und der berechneten Menge Bromäthyl in alkoholischer Lösung entsteht die Base α -Äthoxychinolin, $C_9H_6(C_2H_5O)N$, ein dickes Del vom Siedepunkte 235 bis 287°. Auch diese bildet eine Hydrobase, das Äthoxytetrahydrochinolin, welche bei 275 bis 276° siedet. Durch Erwärmen derselben mit Jodmethyl entsteht Äthoxytetrahydromethylchinolin, $C_9H_6(C_2H_5O)(CH_3)N$, eine bei 270° siedende Flüssigkeit. Erwärmt man die Hydrobase mit Monochloressigsäure, so bildet sich ein als Kairocoll bezeichneter Körper, seine bei 66° schmelzende Nadeln. Alle diese Körper zeigen antipyretische Eigenschaften.

Filshne ³⁾ hat gezeigt, daß α -Drychinolin, sowie Methoxychinolin und deren Salze giftige Eigenschaften besitzen. Die Hydroderivate dieser Körper zeigen bereits eine Wirkung nach der Richtung des Chinins, veranlassen jedoch unangenehme Nebenwirkungen, wie örtliche Zer-

¹⁾ Ber. chem. Ges. 13, 2086; 14, 1002; Monatshefte f. Chem. 2, 139.

²⁾ Ber. chem. Ges. 14, 1366 u. 2570.

³⁾ Techn. chem. Jahrbuch 5, 498.

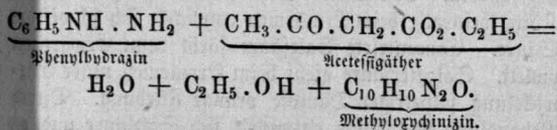
⁴⁾ Berl. klin. Wochenschrift 1883, Nr. 6.

setzung des Eiweiß u. s. w. Die methylierte Hydrobase, also das Kairin, zeigt als salzsaures Salz aber eine überraschend fiebertreibende Wirkung, ohne die Nebenwirkung des Tetrahydroethylchinolins (auch Kairolin genannt), so daß es ein sehr brauchbarer Ersatz des Chinins ist. Die verschiedenen hierher gehörigen Körper unterscheiden sich in Bezug auf die Dauer der Wirkung. Die längste Wirkungsdauer (15 bis 16 Stunden) giebt das saure schwefelsaure Methoxyhydroethylchinolin.

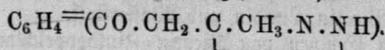
Auch das salzsaure Orthoxyhydroethylchinolin kommt als „Kairin A“ in den Handel. Es gleicht sehr der Methylverbindung. Die freie Basis krystallisiert in großen monoklinen Prismen vom Schmelzpunkte 76°; sie ist in alkalischer Lösung außerordentlich leicht oxydabel. Das salzsaure Salz ist in Wasser leicht löslich. Sein Geschmack ist anfangs kühlend, dann bitter. Die wässrige Lösung giebt mit wenig Eisenchlorid eine rasch wieder verschwindende violette, mit viel Eisenchlorid eine tiefbraune Färbung. Mit einer Lösung von saurem chromsaurem Kalium entsteht zunächst eine dunkle Färbung, dann scheidet sich ein dunkelvioletter Farbstoff ab, der in Alkohol mit violetter Farbe löslich ist.

Die isomeren Drychinoline und deren Derivate geben mit Diazoverbindungen, z. B. mit Diazosulfanilsäure, schöne Azofarbstoffe.

Antipyrin, $C_{11}H_{12}N_2O$. Auch dieser Körper ist ein Chinolinderivat. Methylorychinizin hat L. Knorr¹⁾ einen Körper genannt, welcher sich durch Condensation gleicher Moleküle Phenylhydrazin und Acetessigsäure bildet, wobei noch Wasser und Alkohol entstehen:



Dieser Körper hat die Constitution des Chinolins, $C_6H_4=C_3H_3N$, indem die durch folgende Formel ausgedrückten Substitutionen stattgefunden haben:



Bei der Behandlung dieses Körpers mit Jodmethyl und Holzgeist bildet sich Dimethylorychinizin, indem das H-Atom der NH-Gruppe durch Methyl ersetzt wird. Diese tertiäre Base, $C_{11}H_{12}N_2O$, bildet glänzende Blättchen vom Schmelzpunkte 113°. Wegen der kräftigen antipyretischen Wirkung, die von Fiehn²⁾ festgestellt ist, hat dieser Körper den Namen Antipyrin erhalten. Vor anderen Fiebermitteln zeichnet dasselbe sich aus durch verhältnismäßig billige Herstellung, durch seine leichte Löslichkeit, welche auch die subcutane Injection gestattet, durch das Ausbleiben übler Nachwirkungen, selbst bei Dosen von 10 g. Gegen Malaria wirkt Antipyrin nicht. In wässriger Lösung wird Antipyrin durch Eisenchlorid tiefroth, durch salpetrige Säure blaugrün gefärbt.

Auch das unter Verlust von 2 H-Atomen aus zwei Molekülen Methylorychinizin entstehende Condensations-

product, das Dimethylorychinizin, $C_{20}H_{18}N_4O_2$, und seine Methyl-derivate besitzen voransichtlich antipyretische Eigenschaften.

Thallin, $C_{10}H_{13}NO$, ist ein dritter, seit Kurzem dargestellter Chinolinabkömmling, welcher sich durch antipyretische Eigenschaften auszeichnet. Wenn man in der Drychinolinsynthese von Straup (s. oben S. 235) das Amidophenol durch Paraamidoanisol, das Nitrophenol durch Paranitroanisol ersetzt, so erhält man (nach den D. R.-P. 28324 und 30426 der Badischen Anilin- und Sodafabrik in Ludwigshafen) Parachinanisol, d. h. den Methyläther des Paraorychinolins, $C_9H_6(OCH_3)N$. Das Nitroanisol kann dabei durch Nitrobenzol oder andere Nitroverbindungen ersetzt werden. Das Parachinanisol ist eine ölige Flüssigkeit. Die Lösungen seiner Salze zeigen eine blaue Fluorescenz, wie die Chininsalze; auch geben sie mit Chlorwasser und Ammoniak die grüne Chininreaction. Wenn das Parachinanisol mit reduzierenden Mitteln behandelt wird, so nimmt es 4 H auf und wird zu Tetrahydroparachinanisol, $C_{10}H_{13}NO$. Diese Base giebt mit Säuren grün gefärbte Salze und hat deshalb den Namen Thallin erhalten. Sowohl das Chinanisol, als auch das Hydrochinanisol ist ein vortreffliches fiebertwichtiges Mittel. Beide Stoffe können auch zur Herstellung von Farbstoffen dienen.

Kryptopin, s. Opiumalkaloide.

Lanthopin, s. Opiumalkaloide.

Laudanin, s. Opiumalkaloide.

Laudanosin, s. Opiumalkaloide.

Meconidin, s. Opiumalkaloide.

Methylconiin, s. Coniin.

Morphin, s. Opiumalkaloide.

Muscarin, s. Betain.

Narcein, s. Opiumalkaloide.

Narcotin, s. Opiumalkaloide.

XII. Nicotin, $C_{10}H_{14}N_2$. Das Nicotin wurde zuerst in unreinem Zustande 1809 von Bauquelin, später 1828 rein von Posselt und Reimann dargestellt. Es kommt im Tabak wahrscheinlich in Form des äpfel-sauren Salzes vor. Außer in verschiedenen Nicotianaarten (*N. tabacum*, *rustica*, *glutinosa*, *macrophylla*) findet es sich auch im Pituri, einer Droge von dem südaustralischen Pituribaume.

Darstellung. Verfahren von Schloesing¹⁾: Der Tabak wird mit siedendem Wasser erschöpft. Das zur dicken Masse eingedampfte Extract wird mit seinem doppelten Gewichte Weingeist von 60 bis 65° durchgerührt. Es bilden sich zwei Schichten, deren obere das Nicotin enthält. Man trennt diese von der anderen, verdampft den Alkohol und nimmt den Rückstand wieder

¹⁾ Ber. chem. Ges. 17, 549, 2032.

²⁾ Zeitschr. f. klin. Medicin 1883, Nr. 6.

¹⁾ Ann. chim. phys. [3], 19, 230.

mit Alkohol auf. Das neue Filtrat wird mit concentrirter Kalilauge versetzt; man läßt dann erkalten und schüttelt mit Aether, welcher das Nicotin auflöst. Man setzt dann der ätherischen Lösung gepulverte Oxalsäure zu, worauf sich eine syrupöse Masse von oxalsaurem Nicotin ausscheidet. Diese wird mit Aether gewaschen, mit Kalilauge zersetzt, das Ganze wieder mit Aether behandelt und aus dieser Lösung der Aether verflüchtigt. Dann erwärmt man noch einige Zeit auf 140° und rectificirt schließlich im Wasserstoffstrome.

Die in den Tabakfabriken erhaltenen Macerationsbrühen enthalten im Kilogramm 20 g und mehr Nicotin. Man sättigt dieselben mit Kochsalz, um die Löslichkeit des Nicotins zu verringern, setzt Natronhydrat im Ueberschusse zu und nimmt das Nicotin mit Aether auf. Damit das Gemisch keine Emulsion bilde, darf man nicht schütteln; man ertheilt den Gefäßen eine mäßige kreisförmige Bewegung. Die Auflösung des Nicotins beansprucht aber eine ziemlich lange Zeit. Man kann diese Abfallwässer auch nach Sättigung mit Kochsalz und Zusatz von Natron der Destillation im Dampfstrom unterwerfen.

Nach Laiblin¹⁾ wird grobgepulverter Tabak mit Wasser behandelt. Nach 24 Stunden wird die Flüssigkeit zur Hälfte verdampft und filtrirt. Der wässrige Auszug wird mit Kalkhydrat ($\frac{1}{10}$ vom Gewichte des Tabaks) versetzt und der Destillation unterworfen. Das Destillat wird mit Oxalsäure gesättigt, eingedampft und die Salzmasse mit Aetkali zersetzt. Man trennt das ausgeschiedene Nicotin und schüttelt noch die Mutterlauge mit Aether aus.

Um den Nicotiningehalt des Tabaks quantitativ zu bestimmen, bringt man nach Schloesing das feine, mit Ammoniak versetzte Tabakspulver in einen Extractionsapparat, der eine continuirliche Destillation gestattet. Das Nicotin wird mittelst Aethers in 4 bis 6 Stunden extrahirt. Man destillirt dann den Aether ab, bis das Destillat keinen Geruch nach Ammoniak mehr zeigt. Man läßt den noch übrigen Aether verdunsten und bestimmt das Nicotin titrimetrisch mit Normalschwefelsäure.

Nach Kiffing²⁾ wird der Tabak zerschnitten, 2 Stunden lang bei 50 bis 60° getrocknet und gepulvert. Von dem Pulver werden 20 g in einem Mörser mit 10 cem Natronlösung (6 g Natronhydrat, 40 cem Wasser und 60 cem Alkohol von 95 Proc.) imprägnirt. Das feuchte Pulver wird dann in eine Hülse aus Fließpapier geschüttet und in einem geeigneten Extractionsapparate 3 Stunden lang mit Aether extrahirt. Der Aether wird von dem Auszuge abdestillirt und der Rückstand mit 50 cem Natronlauge (1:250) versetzt und im Dampfstrom der Destillation unterworfen. Man destillirt etwa 400 cem ab. Die Menge des Nicotins in dem Destillate wird durch Titriren mit Normalschwefelsäure unter Anwendung von Rosolsäure als Indicator bestimmt. 1 Mol. H_2SO_4 (98 Gewth.) = 2 Mol. Nicotin (324 Gewth.).

Der Wohlgeschmack und der Werth des Tabaks hängt nicht von seinem Gehalte an Nicotin ab, wie folgende von Kessler ausgeführte Nicotinbestimmungen zeigen: Havanna 0,62 Proc.; Portorico 1,20; Cuba 0,954; Kentucky 1,354; Syrischer 0; Pfälzer 1,31; Badischer Unterländer 3,36. Bei längerem Lagern, wodurch der Tabak im Allgemeinen angenehmer wird, verflüchtigt sich Nicotin.

Eigenschaften. Das Nicotin ist eine ölige Flüssigkeit vom spec. Gew. 1,033 bei 4° , 1,027 bei 15° (Barral), 1,01837 bei $10,2^{\circ}$; 1,01101 bei 20° (Landolt), 1,0111 bei 15° (Salweil). Die Dampfdichte entspricht der Formel $C_{10}H_{14}N_2$ (5,578). Der Siedepunkt liegt bei 250° . Das Nicotin hat in der Kälte einen schwachen Tabakgeruch, der bei mäßiger Temperaturerhöhung aber unerträglich wird.

Das Nicotin ist stark linksdrehend. Nach Landolt ist $[\alpha]_D = -161,55^{\circ}$. Die Salze dagegen lenken die Polarisationsebene nach rechts ab. Das Drehungsvermögen des salzsauren Salzes ist $+102,2^{\circ}$, des schwefelsauren Salzes $+83,43^{\circ}$, des essigsauren Salzes $+110,29^{\circ}$.

Das Nicotin löst sich unter Contraction und Freiwerden von Wärme in Wasser; es löst sich auch äußerst leicht in Alkohol und Aether, ferner in fetten Oelen, wenig in Terpentinöl. Es ist sehr hygroskopisch, löst bei 100° etwa 10 Th. Schwefel, aber nicht Phosphor. An der Luft wird das Nicotin in Folge Oxydation allmählig braun.

Das Nicotin ist ein starkes Alkali und fällt die Lösungen schwerer Metalle. Durch die Alkalien, Ammoniak und alkalischen Erden wird es aus seinen Salzen abgeschieden. Concentrirte Schwefelsäure färbt es in der Kälte weinroth, beim Erwärmen entwickelt sich schweflige Säure. Concentrirte Salzsäure färbt beim Erwärmen violett. Salpetersäure giebt beim Erwärmen unter Entwicklung salpetriger Dämpfe orange Färbung. Durch Behandlung mit Chlor entwickelt sich Salzsäure und es entsteht eine rothe Flüssigkeit.

Wenn Nicotindämpfe durch ein rothglühendes Rohr streichen, so bildet sich Collidin und außerdem etwas Pyridin, Picolin, Lutidin und Wasserstoff.

Durch Erhitzen von Nicotin-Zinkdoppelchlorid und Kalk auf Rothgluth entstehen Pyrrol, Wasserstoff, Methylin und eine neue Base von der Zusammensetzung $C_{10}H_{11}N$, die ein gelbes, zwischen 245 und 270° siedendes Del bildet. Beim Erhitzen von Nicotin mit Schwefel entsteht Thiotetrapyridin, $(C_{10}H_9N_2)_2S$, gelbe Krystalle vom Schmelzpunkte 155° .

Salpetersäure, Chromsäure oder übermangansaures Kalium oxydiren das Nicotin zu Nicotinsäure oder Pyridincarbonsäure, $C_5H_4N \cdot COOH$. Mit Ferridcyanalkalium in alkalischer Lösung bildet sich 3fodipyridin, $C_{10}H_{10}N_2$.

Das Nicotin ist eine zweifäurige Base. Man kann dieselbe als aus 1 Mol. Pyridin und 1 Mol. Piperidin unter Aboxydirung von 2 At. Wasserstoff entstanden denken: $(C_5H_4)(C_5H_{10}N)N$.

Wirkung. Das Nicotin ist eines der heftigsten Gifte, das nach Schroff dem ihm chemisch nahe stehenden Coniin an Giftigkeit etwa 16 mal überlegen ist. Die giftige Wirkung scheint sich auf alle Thierclassen zu

¹⁾ Ann. Chem. 196, 129; Ber. Chem. Ges. 1880, 1996, 1212.

²⁾ Zeitshr. analyt. Chem. 1882, 64.

erstrecken. Die Erscheinungen sind Krämpfe mit nachfolgender Lähmung; auch Respiration und Blutcirculation werden alterirt; die Pupille wird verengt. Therapeutisch ist das Nicotin in Dosen von 0,001 g in Lösungen und Salbenform gegen Herzklopfen und Hautkrankheiten angewendet worden.

XIII. Opiumalkaloide. Opium ist der Milchsaft des Mohns, *Papaver somniferum*, der bekannten im Orient und auch im mittleren und südlichen Europa kultivirten *Papaveraceae*. Besonders ist es der nach künstlicher Verwundung der unreifen Fruchtkapseln ausfließende und an der Luft getrocknete und in Kuchen geformte Saft, welcher als Opium in den Handel kommt.

Man unterscheidet im Handel nach ihrer Herkunft verschiedene Sorten Opium.

A. Levantisches Opium.

1. Kleinasiatisches (türkisches, constantinopolitanisches, smyrnaisches) Opium. Dies Opium wird hauptsächlich in den kleinasiatischen Landschaften Cilicien, Galatien, Cappadocien und Paphlagonien gewonnen. Den Namen der beiden genannten Städte führt dasselbe, weil es, als Monopol der türkischen Regierung, zunächst dorthin abgeliefert werden muß.

Ueber die Gewinnung bringen wir nach Sidney H. Maktaß, einem genauen Kenner, einige Angaben. Der Mohn bedarf eines von Natur feuchten und fruchtbaren Bodens, welcher gut gedüngt werden muß. Man säet nach den ersten Herbsttagen bis zum November. Sobald im Frühlinge die Pflanze eine Höhe von etwa 12 cm erreicht haben, wird das Unkraut sorgfältig fortgejätet. Ende Mai tritt die Blüthe ein. Kurz nach dem Abfallen der Blumenblätter werden mit einem Messer mehrere horizontale, zuweilen auch wellenförmig laufende Querschnitte in die noch grüne, unreife Samenkapsel (den Mohnkopf) gemacht, so daß aber deren Wundung nicht durchbrungen wird und der alsbald ausquellende Milchsaft nicht nach innen, sondern nur nach außen fließen kann. Gewöhnlich findet das Einscheiden mehrere Tage hinter einander jedesmal Nachmittags statt, und am anderen Morgen wird der ausgeflossene dickliche Saft mit einem Messer von dem verwundeten Mohnkopfe abgeschabt, wobei nicht selten ein Theil seiner Oberhaut mitfolgt.

Nach der Gewinnung des Opiums werden die reich gewordenen Kapseln abgeschnitten. Die Samen derselben werden auf Del verarbeitet; die dabei erhaltenen Preßrückstände bilden ein Futter- und Nahrungsmittel.

Das Opium wird mit Kumerfrüchten bestreut, in Mohnblätter eingeschlagen und getrocknet. Das zum Export bestimmte kommt in baumwollene Säcke, die in runde Körbe gepackt werden. Häufig kommt in diese Körbe auch eine gewisse Menge Chicantee, d. h. schlechtes, mit Sandmohnkapseln und anderen Stoffen versetztes Opium. Die Körbe werden zu Smyrna in feuchten Magazinen aufbewahrt. Beim Verkaufe wird die Güte des Opiums, wie der Werth des Goldes, in Karat ausgedrückt. Keines Opium ist 24 karätig. Alles Opium unter 20 Karat ist Chicantee.

C. Merck unterscheidet fünf Varietäten des türkischen Opiums. a) Die beste Qualität bildet rundliche

Brote von etwa 750 g Gewicht. Frisch angeschnitten verbreiten sie den eigenthümlichen Opiumgeruch in ausgezeichnetem Grade; sie zeigen im Inneren zahlreiche gelbbraunliche Körner. Kochender Weingeist löst fast alles auf. Der Gehalt an Morphin beträgt 13 bis 13½ Proc.

b) Die zweite Varietät kommt in etwa 180 g schweren, eiförmigen, etwas kantigen Kuchen vor, die reichlich mit Kumerkörnern bestreut sind, aber von dem umhüllenden Blatt nur noch wenige Reste zeigen. Siedender Weingeist löst ebenfalls fast völlig. Morphingehalt 10 bis 12 Proc.

c) Fast kugelförmig, etwa 350 bis 400 g schwerer, in Mohnblätter eingehüllter Kuchen, ganz trocken, riecht nicht rein opiumartig, sondern dumpf. Im Inneren ist eine kleine Höhlung vorhanden, wenig braunschwarze Körner. Der Morphingehalt beträgt kaum 7 Proc.

d) Flache, unregelmäßige, in der Mitte etwas eingeschnürte Kuchen, die mit Kumerfrüchten bestreut sind und so dicht mit einem mehrlartigen schimmeligen Ueberzuge bedeckt sind, daß die Rippen des Umhüllungsblattes kaum zu erkennen sind. Außen sind dieselben hart, innen fadenziehend weich und schwarz. Morphingehalt 6 bis 7 Proc.

e) Länglich viereckige Kuchen, in der Mitte zusammengeschrunpft, außen und innen schimmelig, daher von grauem, erdigem Ansehen, nur wenig Körner zeigend und 3 bis 4 Proc. Morphin enthaltend 1).

2) Persisches Opium. Wird in Mesched vorzüglich für den Export nach Bokhara und Kokand zubereitet, besonders gut von Yezd in den Handel gebracht. Es bildet nach Baur etwa 200 bis 400 g schwere, eiförmige, plattgedrückte, 13 bis 16 cm lange, 5 bis 10 cm breite Brote, die weich, jedoch nicht klebend, hellbraun und homogen sind, beim Drücken Deltröpfchen ausgeben. Die besseren Brote sind in Platanenblätter eingehüllt, die geringeren mit Bruchstücken verschiedener Blätter bestreut. Guibourt beschreibt es als 8 bis 10 cm lange, 10 bis 12 mm dicke und etwa 20 g schwere Cylinder, die in geglättetes Papier gewickelt sind. Die innere Masse ist leberbraun, riecht widrig narcotisch schimmelig. Keveil erhielt auch runde Brote, theils ohne Kumerfrüchte und Mohnblatt, theils mit wenig Kumerkörnern bestreut.

Der Gehalt an Morphin schwankt sehr; Keveil fand 5,1 bis 8,1 Proc. und außerdem 4,15 bis 9,9 Proc. Narcotin.

Wittstein theilt folgende Angaben des englischen Generalconsuls Ross mit:

Der persische Opiumbau hat seit einigen Jahren sehr zugenommen. Im Jahre 1859 gelangten 300 Kisten Opium (à 140 englische Pfund) in den Handel, 1861 1000 Kisten, von 1868 bis 1875 jährlich 2600 Kisten, 1878/79 sogar 6700. In jeder Kiste befinden sich 96 bis 192 Brote, in Feigen- und Weinblätter, zuweilen auch in Mohnblätter eingehüllt. Das meiste geht nach China. Dieses enthält 9 bis 10 Proc. Morphin. Das nach England und Amerika ausgeführte Opium ist reiner, es hat 12 Proc. Morphin.

1) Ausführlicher in Wittstein, Pharmatognosie, Breslau, 1882.

3. Aegyptisches Opium, Opium thebaicum.

Das beste Opium wird in den Provinzen Ober-Aegyptens gewonnen. Die Saat findet statt, sobald nach der Ueberschwemmung der Nil in sein Bett zurückgekehrt und der Boden noch sehr feucht ist. Sobald die Pflanzen sich etwas entwickelt haben, etwa 30 bis 40 Tage nach der Saat, werden sie auf ein anderes größeres Stück Land verpflanzet, welches ein lockeres Erdreich haben muß. Zwei Monate nach der Verpflanzung werden Einschnitte in die Fruchtkapseln gemacht, was täglich nach Einsammlung des dick gewordenen ausgeflossenen Saftes wiederholt wird, bis die Kapseln erschöpft sind. Das Opium wird in 90 bis 120 g schwere Brote zusammengetnetet. Es enthält 8 bis 10 Proc. Morphin. Ein Hektar Land giebt eine Ausbeute von 7 kg Opium.

Nach E. Merck ist das ägyptische Opium des Handels außen und innen trocken und spröde, nie mit Rumerfrüchten bestreut, wohl aber in ein Mohoblatt eingeschlagen. Derselbe unterscheidet vier Varietäten mit einem Morphingehalte von 6 bis 7 Proc. und beträchtlicher Menge Meconsäure.

In Afrika hat man ferner in Algier Versuche zum Opiumbaue gemacht und Producte von 5 bis 10 Proc. Morphin erhalten. Eine Lissaboner Gesellschaft betreibt die Opiumgewinnung in Mozambique.

B. Ostindisches Opium.

Dasselbe ist weniger werthvoll als das türkische. Die Production ist größer als die aller übrigen Länder zusammengenommen. Der größte Theil davon wird nach China exportirt. Wittstein giebt an, daß die Mohncultur in Nepal und Bengalen bis in das 16. Jahrhundert zurückgeführt werden kann. Jetzt wird sie hauptsächlich in den Districten Benares, Patna und Malwa ausgeübt. Sie ist auch hier, wie in Kleinasien, eine äußerst mühsame. Boden und Pflanze verlangen beständige Pflege. Die Blütezeit ist im Februar. Drei Monate später ist der Samen reif. Die Einschnitte in die Kapsel werden aber schon zwei bis drei Wochen früher gemacht. Das dazu verwendete Instrument besitzt drei Sporen mit feinen Spitzen, die mit Baumwolle umwickelt werden, damit sie die Kapselwand nicht ganz durchschneiden. Die Pflanze wird drei Tage hinter einander verwundet. Der Milchsaft wird in runde platte Kuchen von gegen 2 kg Gewicht und 10 bis 13 cm Durchmesser geknetet, die mit Mohn- und Tabakblättern umhüllt werden. Die Opiumbauer liefern das Opium in 40 englische Pfund haltenden Kisten zu einem festen Preise an die Agenten der Regierung. Um rauchbares Opium (Tschandu) herzustellen, wird der Milchsaft gekocht, durch Filze geseiht und zu einer dicken Masse eingedampft.

a) Bengalisches Opium. Runde, etwa 2 kg schwere, inwendig homogene, dunkelbraune, knetbare, klebrige, stark riechende, außen schmutzig gelbgraue Kugeln, die mit einer durch Zusammenkleben von vielen Mohnblumenblättern mit einem dicken, von frisch eingesammeltem Opium sich abscheidenden Saft (Puffewah) gebildeten Kruste umgeben sind.

Die jährlich in Bengalen erzeugte Menge Opium beläuft sich auf über 12 Millionen englische Pfund und trägt der englischen Regierung über 12 Millionen Stl. Gewinn ein.

b) Patna-Opium. Viereckige, 1 dem lange, 9 cm breite, 8 cm hohe, 0,5 bis 1 kg schwere, weiche, knetbare, aber nicht klebrige, dunkelbraune, homogene Kuchen, die auf dem Schnitte wachsglänzend, in dünnen Schichten durchscheinend, mit gelblichem Papier und grobem grauem Bindfaden umgeben sind und gesetzlich nicht über 10 Proc. Wasser enthalten dürfen.

c) Malwa- oder Panjaub-Opium. Runde, abgeplattete, circa 300 bis 500 g schwere, knetbare, aber nicht klebrige, dunkelbraune Kuchen, die in Mohnspreu eingehüllt sind und beim Drücken etwas Del ausgeben.

C. Europäisches Opium.

Es steht in Dualität meistens dem besten türkischen Opium nicht nach und würde sicher in großer Menge producirt und eine geschätzte Handelswaare werden, wenn seine Gewinnung nicht kostspieliger als die des türkischen wäre. Das einzige europäische Opium, welches häufig als Smyrnaer verkauft wird, ist das

1. Macedonische Opium. Es wird bei Salonit gewonnen, kommt auch als ägyptisches, nach Baur als Sheiwé-Opium in den Handel, ist in Form und Größe der Brote dem Amasia-Opium am ähnlichsten, nur nicht wie dieses homogen, sondern geschichtet. Nach Baur wird unterschieden

a) Sofia-Opium in unregelmäßig geformten Broten, die mit Rumerfrüchten bestreut und in ein Mohoblatt eingehüllt sind, dessen Mittelrippe seitlich liegt;

b) Kutschina-Opium in Broten, die nicht mit Rumerfrüchten bestreut, aber in ein Mohoblatt eingehüllt sind, dessen obere Seite nach außen gekehrt ist.

2. Griechisches Opium, im Handel nicht vorkommend, bildet 100 g schwere, trockene, in Mohnblätter eingehüllte Kuchen, die innen gelbbraun, auf der Schnittfläche etwas wachsglänzend sind, kräftig riechen und schmecken.

3. Deutsches Opium. Schon 1819 gab Engerer eine Anleitung zur Opiumgewinnung in Deutschland. Später ist die Opiumcultivirung wiederholt empfohlen worden, so 1868 von D. Desaga. In Württemberg gewonnenes Opium war dunkelbraun bis schwarz, hatte seinen Geruch, zeigte muschelig-glänzenden Bruch. Auch bei Berlin (Schulze in Pankow) hat man auf Karsten's Veranlassung erfolgreiche Versuche gemacht. Das aus dem blau blühenden Mohn erhaltene Opium hat sich als das bessere erwiesen. Nach Bilz (1831) betrug der Morphingehalt in diesem 16 bis 20 Proc., während das aus weißem Mohn nur 6 Proc. enthielt. An verschiedenen anderen Orten gewonnen war es eine harte, zähe, graubraune, wenig glänzende Masse, die stärker als Smyrnaer Opium roch. Da es in der Regel weniger dunkeln Farbstoff enthält als türkisches, so eignet es sich gut zur Darstellung von Morphin.

4. Französisches Opium. Die vielfach unternommenen Culturversuche haben sehr verschiedene Resultate ergeben. Ein bei Provins gewonnenes Opium soll 16 bis 18 Proc. Morphin enthalten haben.

5. Auch in Italien, Spanien und Schweden hat man Opium producirt.

D. Amerikanisches Opium.

Ein Opium von Hancock in Vermont enthielt nach einer Analyse Procter's 15,75 Proc. Morphin, 2 Proc. Narcotin und 5,25 Proc. Meconsäure.

E. In Australien hat man in der Colonie Victoria Opiumcultivirversuche mit Erfolg angestellt.

Benutzung und Prüfung des Opiums. Das Opium wird als Arzneimittel, als Rohstoff zur Gewinnung einzelner seiner medicinisch wirksamen Alkaloide und auch als Genußmittel verwendet. Die in Deutschland für den officinellen Gebrauch allein zulässige Waare ist das levantische oder türkische Opium. Die Pharmacopoea Germ. verlangt ein Opium, welches, bei einer 60° nicht übersteigenden Temperatur getrocknet, wenigstens 10 Proc. Morphin enthält. Letzteres wird in folgender Weise bestimmt. Man vermischt 8 g Opium mit 80 g Wasser, schüttelt öfters und filtrirt nach einem halben Tage. 42,5 g des Filtrats vermischt man mit 12 g Weingeist, 10 g Aether und 1 g Ammoniak und läßt die Mischung in verschlossenem Gefäße unter öfterem Umrühren 12 Stunden lang bei 10 bis 15° stehen. Der Inhalt des Glases wird dann auf ein bei 100° getrocknetes und gewogenes kleines Filter gebracht. Die zurückbleibenden Morphinkrystalle werden zweimal mit einer Mischung aus 2 g verdünntem Weingeist, 2 g Wasser und 2 g Aether abgespült und in dem Filter bei 100° getrocknet. Ihr Gewicht muß mindestens 0,4 g betragen. (Methoden zur Bestimmung des Morphins *s. S.* 255).

Das Opium wird gepulvert für sich oder im Gemische mit anderen Pulvern, als Zusatz zu Pillen, Salben, in Form von Tinctur, Extract u. dergl. dispensirt. Die maximale Einzelgabe soll 0,15, die maximale Tagesgabe 0,5 g betragen. Das Opiumwasser ist obsolet. Das Opiumextract wird nach der Pharm. Germ. hergestellt, indem 2 Th. Opiumpulver erst 24 Stunden lang mit 10 Th. Wasser, dann nach dem Abpressen mit 5 Th. Wasser macerirt und die abgepressten Flüssigkeiten zu einem trockenen Extracte eingedampft werden.

Die Tinctura Opii (Opiumtropfen) wird nach der Pharm. Germ. aus 1 Th. Opiumpulver, 5 Th. verdünntem Weingeist und 5 Th. Wasser bereitet. Dieselbe enthält in 100 g annähernd 1 g Morphin.

Die Tinctura Opii orocata (Laudanum) ist eine safranhaltige Opiumtinctur und wird hergestellt aus 30 Th. Opiumpulver, 10 Th. Safran, 10 Th. Gewürznelken, 2 Th. Zimmt mit 150 Th. verdünntem Weingeist und 150 Th. Wasser.

Die Tinctura Opii benzoica wird aus 1 Th. Opiumpulver, 1 Th. Anisöl, 2 Th. Campher, 4 Th. Benzoesäure mit 192 Th. verdünnten Weingeistes bereitet.

Die Wirkung des Opiums ist zunächst erregend, dann beruhigend, schmerz- und krampfstillend, schweißtreibend, die Absonderungen mäßigend. In größeren Gaben ist es ein gefährliches narcotisches Gift.

Die geringeren Sorten Opium dienen zur Darstellung der Opiumalkaloide nach später zu erwähnenden Verfahren.

In viel größerer Menge, als in der Heilkunde, wird das Opium als Genußmittel verbraucht. Es dient im

Oriente in Form von Pillen und Getränken als Erregungs- und Berausungsmittel; in China, überhaupt im östlichen Asien, wird es fast nur geraucht. Fast die gesammte ostindische Opiumproduction geht nach China. Durch fortgesetzten Opiumgenuß, besonders durch das Rauchen, wird die Gesundheit völlig zerrüttet. Allein die strengsten Verbote vermögen nicht diese Leidenschaft auszurotten.

Bestandtheile des Opiums. Es giebt wohl kein Product des Pflanzenreiches, welches eine solche complexe Zusammenetzung zeigt, wie das Opium. Außer unorganischen Stoffen, Fetten, Harzen, Wachs, Farbstoff, Säuren finden sich darin nicht weniger als 17 Alkaloide. Da die Constitution dieser Alkaloide nur in sehr geringem Maße aufgeklärt ist, so ist es nicht möglich, einen chemischen Zusammenhang zwischen denselben festzustellen. Man kann auch nicht die Frage beantworten, ob alle diese Körper in dem Mohnsaft existiren. Die leichte Veränderlichkeit derselben, ihre Neigung, sich zu polymerisiren oder in Isomere überzugehen, rechtfertigt den Schluß, daß manche erst im Verlaufe der Darstellung entstehen, zumal bei allen Bereitungsverfahren Säuren oder starke Alkalien in Anwendung kommen, welche Oxydations- und hydrolytische Prozesse hervorzurufen können.

Gemeinsam ist allen diesen Alkaloiden, daß sie nur ein Atom Stickstoff enthalten; sie sind einfügige Basen. Mit der Zunahme an Sauerstoff mindert sich die Alkalinität. Hesse hat die Opiumbasen in vier Classen eingetheilt je nach der Färbung, welche dieselben mit concentrirter Schwefelsäure geben; allein die Unterschiede sind nicht sehr scharf und der chemischen Zusammenetzung wird dabei nicht Rechnung getragen.

Wir geben im Folgenden eine Uebersicht der Alkaloide, die nach deren Sauerstoffgehalt geordnet ist, wobei die Namen der Entdecker und die Zeit der Entdeckung hinzugefügt sind:

- Thebain, $C_{19}H_{21}NO_3$ (1835, Thiboumery).
 Codein, $C_{18}H_{21}NO_3$ (1832, Robiquet).
 Morphin, $C_{17}H_{19}NO_3$ (1804, 1816, Serturner).
 Hydrocotarnin, $C_{12}H_{15}NO_3$ (1870, Hesse).
 Codamin, $C_{20}H_{25}NO_4$
 Laudanin, $C_{20}H_{25}NO_4$ } (1870/71, Hesse).
 Laudanosin, $C_{21}H_{27}NO_4$
 Meconidin, $C_{21}H_{23}NO_4$ }
 Papaverin, $C_{21}H_{21}NO_4$ (1848, G. Merck).
 Lanthopin, $C_{23}H_{25}NO_4$ } (1870/71, Hesse).
 Protopin, $C_{20}H_{19}NO_3$ }
 Pseudomorphin, $C_{17}H_{19}NO_4$ (1835, Pelletier).
 Rryptopin, $C_{21}H_{23}NO_5$ (1867, H. und T. Smith).
 Narcotin, $C_{22}H_{23}NO_7$ (1816, Robiquet).
 Drynarcotin, $C_{22}H_{23}NO_8$ (1877, Bedett und Wright).
 Narcein, $C_{23}H_{29}NO_9$ (1832, Pelletier).
 Gnoscopin, $C_{34}H_{36}N_2O_{11}$ (?) (1877, H. und T. Smith).

An diese reihen sich als Alkaloide, die nicht im Opium, aber in den Samenkapseln von gewissen Papaveraceen gefunden worden sind, das Rhoeadin, $C_{21}H_{21}NO_6$ (1867, Hesse) und das Papaverosin. Wie man sieht, sind einige isomere und homologe Körper in dieser Reihe vorhanden. Das Codein ist in der That als ein Methyläther des Morphins erkannt worden.

Außer diesen Stoffen sind Bestandtheile des Opiums: zwei indifferente, stickstofffreie, krystallinische Stoffe, Meconin, 1832 von Dublanc, Meconisin, 1877 von H. und T. Smith entdeckt; die Meconensäure, 1804 von Sertürner entdeckt; die Thebolactinsäure (Milchsäure?), Essigsäure, Zucker; ferner saures Harz, etwas Fett, ein Wachs, das auf der Mohnkapsel nach Abfallen der Blumenblätter sich bildet, bei der Gewinnung des Opiums zum Theil mit in dieses hinein kommt, nach Hesse aus einem in Prismen krystallisirenden Körper, ferner aus cerotinsaurem und palmitinsaurem Ceryläther besteht, dann ferner Farbstoff, eine kautschukartige Substanz, ein flüchtig riechender Stoff, Gummi, und von unorganischen Stoffen Kali, Natron, Kalk, Magnesia, Eisenoxyd, Kieselsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure.

Verfahren zur Gewinnung der Opiumalkaloide. Das in kleine Stücke zerschnittene Opium wird mit einer geringen Menge Wasser bei 60 bis 70° ausgezogen. Man wiederholt dies mit sehr wenig Wasser. Die Flüssigkeit wird mit Chlorcalcium versetzt, das gefällte meconsaure Calcium wird abfiltrirt. Die Lösung wird eingedampft und sich selbst überlassen, bis das salzsaure Morphin und Codein auskrystallisirt.

Aus der Lösung dieser salzsauren Salze wird das Morphin allein durch Ammoniak gefällt. Beim Concentriren des Filtrates fällt eine neue Menge Morphin aus. Das Codein wird schließlich durch Kalihydrat gefällt.

Die Mutterlauge von der Krystallisation des Morphin- und Codeinchlorhydrates wird mit Wasser verdünnt, filtrirt und mit Ammoniak gefällt. Der Niederschlag wird ausgepresst; derselbe besteht aus Harz, Narcotin, etwas Thebain und Papaverin. Er wird mit Kalilauge verrieben. Nach einiger Zeit setzt man Wasser zu, läßt absetzen und filtrirt. Nach dem Auswaschen des Niederschlages wird derselbe aus Alkohol umkrystallisirt. Nach Abdestilliren des Alkohols behandelt man den Rückstand mit verdünnter heißer Essigsäure und fällt die Lösung mit basisch essigsaurem Blei. Das Thebain wird nicht gefällt. Um das Papaverin vom Narcotin und den harzartigen Stoffen zu trennen, wird der Niederschlag mit Alkohol ausgekocht. Man verdampft die Lösung und nimmt den Rückstand mit Salzsäure auf. Man verdampft die salzsaure Lösung wieder bis zur Krystallisation. Das salzsaure Papaverin scheidet sich aus. Das Narcotin bleibt in Lösung. Das Filtrat von der Fällung mit Ammoniak (Narcotin, Papaverin, Thebain) enthält noch Narcein. Es wird mit essigsaurem Blei versetzt. Aus dem Filtrate wird der Bleiüberschuß durch Schwefelsäure entfernt. Die Lösung wird ammoniakalisch gemacht und eingedampft, bis das Narcein krystallisirt. Dasselbe wird durch Umkrystallisation aus Alkohol gereinigt.

Dieses auf den Arbeiten von Robertson, Gregory, Robiquet und Anderson beruhende Verfahren hat D. Hesse¹⁾ besonders in Bezug auf die nach Abscheidung des salzsauren Morphins, Codeins und Pseudomorphins in den Mutterlauge bleibenden Alkaloide weiter ausgeführt und modificirt. Die mit Wasser verdünnten Mutterlauge werden mit viel Ammoniak gefällt. Ein starker Ueberschuß von Ammoniak löst fast sämtliche in der Mutterlauge noch vorhandenen Alkaloide. Die ausfallende harzartige Masse enthält nur wenig Xanthopin. Das Filtrat wird mit Aether ausgeschüttelt. Aus der ätherischen Lösung werden mittelst Essigsäure die Alkaloide als essigsäure Salze ausgenommen. Diese Lösung wird mit Natronlauge im Ueberschusse versetzt.

a) In Lösung bleiben: Xanthopin, Laudanin, Kryptopin, Meconidin, Codamin.

b) Der Niederschlag enthält: Papaverin, Narcotin, Thebain, Kryptopin, Laudanosin, Protopin, Hydrocotarnin.

Die alkalische Lösung a) wird mit Salzsäure bis zur beginnenden Trübung versetzt und mit Salmiak ausgefällt. Die freien Basen werden mit Aether aufgenommen und dann wieder an Essigsäure gebunden. Diese Lösung wird vorsichtig mit Ammoniak neutralisirt; nach 24 Stunden scheidet sich dann Xanthopin ab. Das Filtrat wird mit mehr Ammoniak versetzt. Der entstandene Niederschlag wird in heißem Alkohol gelöst, der beim Erkalten ein Gemenge von Laudanin und Kryptopin abscheidet (α). Man führt beide Alkaloide in die essigsauren Salze über, die in überschüssige verdünnte Natronlauge eingegossen werden. Das Kryptopin fällt aus; es wird beim Stehen krystallinisch. Das Filtrat wird mit Salmiak versetzt, das ausgeschiedene Laudanin in Essigsäure gelöst und mit Kaliumjodid versetzt, wodurch Laudaninjodhydrat als weißes krystallinisches Pulver sich abscheidet, das mit Ammoniak zerlegt wird.

Das alkoholische Filtrat von (α) wird verdunstet und der Rückstand mit Aether aufgenommen. Das Codamin kann aus der essigsauren Lösung der Basen mittelst Jodkalium ausgeföhren werden, wobei ein Zusatz von salpetersaurem Silber das Ausfallen des Jodhydrates beschleunigt. Aus der Lösung wird Meconidin gewonnen.

Der Niederschlag b) wird mit verdünntem Alkohol digerirt, mit Essigsäure bis zur schwach sauren Reaction versetzt, mit dem dreifachen Volumen heißen Wassers vermischt und bei 50° einige Zeit sich selbst überlassen. Es scheidet sich eine krystallinische Masse von Papaverin und Narcotin aus (α). Dasselbe wird aus Alkohol umkrystallisirt und dann mit $\frac{1}{3}$ Oxalsäure in Lösung gebracht. Diese wird concentrirt, wobei sich saures oxalsaures Papaverin ausscheidet. Aus der Mutterlauge wird durch Ammoniak das Narcotin gefällt.

Das Filtrat von (α) wird mit pulverisirter Weinsäure versetzt, worauf sich saures weinsaures Thebain ausscheidet. Das Filtrat wird nach der Neutralisation mit Ammoniak mit 3 Proc. vom Gewichte der Flüssigkeit an Soda versetzt und zur Abscheidung einer schwarzen pechartigen Masse acht Tage bei Seite gestellt. Die

¹⁾ Ann. Chem. 153, 47; 176, 189 und 8. Supplbd. 261.

Flüssigkeit wird mit Ammoniak versetzt, welches eine harzige Substanz abscheidet. Das Filtrat wird mit Benzol ausgeschüttelt, welches dann zur Extraction des harzartigen Niederschlages in der Siedehitze benutzt wird. Die 40° warme Benzollösung wird von dem Rückstande (β) abgegossen, mit Sodablösung ausgeschüttelt und einer niedrigen Temperatur ausgesetzt, worauf sich Laudanosin abscheidet. Aus der Mutterlauge wird durch vorsichtiges Einleiten von Chlorwasserstoffgas salzsaures Hydrocotarnin gefällt.

Der Rückstand (β) wird in verdünnter Salzsäure oder Essigsäure gelöst. Durch Umwandlung der Basen in saure oxalsaure Salze wird das Kryptopin ausgefällt, aus der Mutterlauge wird durch Ammoniak das Protopin gewonnen. Auch mittelst starker Salzsäure kann man zunächst Protopinchlorhydrat abscheiden.

Morphin, $C_{17}H_{19}NO_3 + H_2O$.

Darstellung. Von den vielen Darstellungsmethoden ist wohl die einfachste die von Merck¹⁾. Ein zur Syrupsdicke eingedampfter, kalt bereiteter, wässriger Opiumauszug wird mit gepulvertem kohlensaurem Natrium versetzt. Nach 24 Stunden wird der Niederschlag gesammelt und mit kaltem Wasser ausgewaschen, so lange sich dieses noch färbt. Man behandelt denselben sodann mit kaltem 82 procentigem Weingeiste, trocknet und extrahirt mit sehr verdünnter Essigsäure in kleinen Portionen, nachdem jedesmal Neutralisation der Säure eingetreten ist. Die Lösung wird mit Thierkohle entfärbt und mit Ammoniak gefällt, von dem ein Ueberschuß nicht zugesetzt werden darf. Der ausgewaschene Morphin-niederschlag wird aus Alkohol umkrystallisirt.

Nach de Bry²⁾ wird nicht jedem Opium das Morphin völlig durch Wasser entzogen. In diesen Fällen ist die Extraction mit verdünnten Säuren vorzuziehen. Allerdings wird dann auch das Narcotin in Lösung gebracht; allein dasselbe kann durch Benutzung seiner Unlöslichkeit in Kalklauge leicht von dem Morphin getrennt werden.

Ein gutes Verfahren ist auch das von Thibouméry und Mohr³⁾ angegebene. Dasselbe beruht darauf, daß von allen Opiumalkaloiden nur Morphin mit Kalkhydrat eine in Wasser lösliche Verbindung eingeht, aus deren Lösung Ammoniumchlorid das Morphin abscheidet, während Ammoniak sich entwickelt und Calciumchlorid gelöst wird. Die durch dreimaliges Auskochen von 1 kg Opium mit Wasser erhaltenen braunen Auszüge werden nach Concentration auf 2,5 kg siedend heiß in eine aus 250 g Kalk und 2 kg Wasser bereitete Kalkmilch gegossen, die Mischung eine Viertelstunde gekocht, dann auf Leinen gegossen; der Kalkrückstand, der mit Ausnahme des Morphins die übrigen Opiumalkaloide und Meconsäure als Calciumsalz enthält, wird mit Wasser ausgewaschen, die gesammte durchgelaufene Flüssigkeit aber bis auf 2 kg verdampft, filtrirt, zum Sieden erhitzt und mit 64 g Ammoniumchlorid ver-

mischt. Die Mischung wird nun noch erwärmt, bis sie nicht mehr nach Ammoniak riecht, dann einige Tage stehen gelassen, wobei sie narcotinfreies Morphin abscheidet; es wird abfiltrirt, in Salzsäure gelöst, die Lösung zur Krystallisation verdunstet und aus der Lösung des durch Umkrystallisiren gereinigten salzsauren Morphins durch Ammoniak wie vorhin angegeben das Morphin gefällt.

Eine von Kump angegebene Methode gründet sich auf die nicht gleichzeitig erfolgende Zersetzung der Morphin- und Narcotinsalze durch kohlensaures Ammonium. Opium wird erst mit 4, dann mit 1 Th. 70 procentigem Weingeiste ausgezogen und der filtrirte mit Essigsäure schwach angesäuerte Auszug mit gepulvertem kohlensaurem Ammonium bis zur alkalischen Reaction versetzt. Sofort scheidet sich fast morphinfreies Narcotin aus, das nach einigen Minuten abfiltrirt werden muß. Läßt man nun das Filtrat 6 bis 8 Tage lang stehen, so scheidet sich auch das Morphin fast vollständig aus, und es läßt sich durch Umkrystallisiren aus Weingeist und Waschen mit Aether, der Narcotin löst, rein erhalten.

Eigenschaften. Das Morphin bildet farblose, glänzende, geruchlose, wenig bitter schmeckende, rhombische Prismen, die ziemlich luftbeständig sind, beim Erhitzen erst unter Wasserverlust undurchsichtig werden, dann bei etwa 120° schmelzen, spec. Gew. 1,317 bis 1,326. Es löst sich in etwa 1000 Th. kaltem und 400 bis 500 Th. siedendem Wasser, in 40 bis 50 Th. kaltem und 30 Th. siedendem absolutem, in weniger 90 procentigem Weingeiste, ist in Amylalkohol, Essigäther, Chloroform wenig löslich, in Aether und Benzol unlöslich; doch löst es sich in Aether, wenn es eben aus seinen Verbindungen abgeschieden und noch nicht krystallinisch geworden ist. Die Lösungen schmecken stark bitter, reagiren alkalisch und lenken den polarisirten Lichtstrahl nach links ab. Beim Einwirken von Säuren wird das Morphin häufig polymerisirt, d. h. es bildet Basen, die drei oder vier Moleküle Morphin in einem Moleküle enthalten; oder es geht unter Abgabe von 1 Mol. Wasser in eine neue Base, das Apomorphin, $C_{17}H_{17}NO_2$, über; beide Zersetzungen erfolgen auch wohl gleichzeitig oder nach einander je nach Dauer der Einwirkung und Concentration der Säuren.

Nach Boucharlat ist für die Lösung in verdünnten Säuren $[\alpha]_D = -88,04^\circ$; nach neueren Bestimmungen $[\alpha]_D = -89,8^\circ$. Eine 2 procentige wässrige Lösung, die auf 1 Mol. Morphin 1 Mol. Natron enthält, giebt $[\alpha]_D = -70,23^\circ$.

Das Morphin ist ein leicht oxydirbarer Körper; die ammoniakalische Lösung nimmt an der Luft Sauerstoff auf und verwandelt sich in Drydimorphin. Dieser Körper bildet sich auch durch Einwirkung anderer Oxydationsmittel, wie Salpetersäure, übermangansaures Kalium, Ferridcyankalium. Es zersetzt Jodwasserstoffsäure unter Freimachung von Jod. Silberlösung wird in der Kälte reducirt.

Wird Morphin mit kautschischem Alkali erhitzt, so entwickelt sich Methylamin.

Mit 10 Th. Zinkstaub erhitzt, liefert es Ammoniak, Pyrrol, Pyridin, Trimethylamin, Phenanthren und

¹⁾ Ann. Chem. 18, 79; 21, 202, 24, 46.

²⁾ Journ. Pharm. [3], 17, 439.

³⁾ Ann. Chem. 35, 122.

etwas Phenanthrochinolin, $C_{17}H_{11}N$ (von Gerichten und Schrötter¹⁾).

Durch Erhitzen mit organischen Säuren oder deren Chloriden oder Anhydriden werden Säureradiale in das Morphin eingeführt.

Durch Einwirkung von Chlorkalk auf eine Lösung von salzsaurem Morphin hat Mayer einen Körper, $C_{17}H_{16}Cl_3NO_{10}$ (?), in Form eines krystallinisch werdenden Deles erhalten.

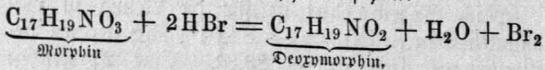
Iod erzeugt in einer Lösung von schwefelsaurem Morphin ein Jodmorphism, in der Wärme in Säuren und Alkalien löslich, beim Erkalten wieder ausfallend.

Die Lösung eines Morphinfalzes giebt mit einer Jod-Jodkaliumlösung einen Niederschlag von Trijodmorphismjodhydrat, $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HJ \cdot J_3$ (Försgensen²⁾).

Verdünnte Schwefelsäure erzeugt mit Morphin nicht allein die polymeren Verbindungen Tri- und Tetramorphism, sondern nach Laurent und Gerhardt³⁾ auch einen Sulfomorphism genannten Körper, der durch Wasserverlust aus schwefelsaurem Morphin entstanden sein soll: $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 - 2H_2O = C_{34}H_{38}N_2O_8S$. Der Körper wird nach Eindampfen der schwefelsauren Lösung bis zu beginnender Zersetzung durch Wasser als weiße Masse gefällt. Wright⁴⁾ hält denselben für schwefelsaures Tetramorphism.

Wenn man eine alkoholische Lösung von Morphin mit Salzsäuregas sättigt, so bildet sich nach längerer Zeit salzsaures Aethylmorphin in geringer Menge. Wird eine salzsaure alkoholische Lösung von Morphin mit concentrirter Schwefelsäure versetzt, nach 2 Tagen Ruhe bei einer Temperatur von nicht über 85° eingedampft, so fällt auf Zusatz von Ammoniak ein in Alkohol löslicher Körper, der sich rasch grün färbt. Beim Verdampfen der alkoholischen Lösung erhält man einen amorphen Körper von der Formel $C_{17}H_{12}NO_4 + H_2O$. Wird Morphin mit concentrirter Salzsäure 5 bis 6 Stunden auf 100° erhitzt, so verliert das Morphin Hydroxylgruppen, an deren Stellen Chlor tritt; es entstehen die Chlorsubstitutionsproducte, $C_{34}H_{37}ClN_2O_5$ und $C_{34}H_{36}Cl_2N_2O_4$. Bei 140° dagegen bildet sich salzsaures Apomorphism, $C_{17}H_{17}NO_2 \cdot HCl$ (Matthiessen und Wright⁵⁾).

Bromwasserstoffsäure bildet auch Apomorphism, aber zu diesem tritt sogleich Wasserstoff unter Abscheidung von Brom, es entsteht Deormorphism:



Jodwasserstoffsäure verwandelt das Morphin erst in polymere Basen, zu denen dann Wasserstoff und Jodwasserstoff hinzutritt.

In Apomorphism verwandelt sich das Morphin auch, wenn nach Mayer eine heiß gesättigte Lösung von chlorwasserstoffsaurem Morphin mit einer bei 200° siedenden Zinkchloridlösung $1\frac{1}{2}$ Stunden auf 120° erhitzt wird; die mit Wasser zu verdünnende Lösung wird mit Soda übersättigt, dann mit Aether ausgeschüttelt,

welcher das Apomorphism auflöst; der Aetherlösung entzieht aber wieder damit geschüttelte Salzsäure die neue Base, und beim Verdunsten der salzsauren Lösung krystallisirt chlorwasserstoffsaures Apomorphism.

Salpetersäure greift bei 100° das Morphin unter Entwicklung rother Dämpfe und Bildung eines goldgelben Harzes an, welches beim Erhitzen mit Kalihydrat Methylamin entwickelt. Chastaing hat die Bildung eines Nitrokörpers nicht beobachtet. Nach Mayer¹⁾ entsteht indessen bei Einwirkung von Salpetersäure auf Morphin, das in seinem 30fachen Gewicht Wasser vertheilt ist, Nitrosomorphism.

Durch Kochen mit verdünnter Salpetersäure hat Chastaing²⁾ aus dem Morphin zwei Säuren, $C_{11}H_{11}NO_9$ und $C_{10}H_9NO_9$, erhalten. Letztere ist eine vierbasische Säure, die beim Erhitzen mit concentrirter Kalilauge ihren Stickstoff in Form von Methylamin verliert.

Rauchende Salpetersäure wirkt heftig auf Morphin ein, so daß Entflammung eintreten kann. Es scheinen sich verschiedene Säuren zu bilden. Wenn man concentrirte Salpetersäure in geschlossenen Röhren bei 105° einwirken läßt, so bildet sich Pitrisäure.

Durch Einwirkung von salpetrigsaurem Silber auf salzsaures Morphin hat Schützenberger ein Oxydationsproduct erhalten, welches anfangs für identisch mit dem Pseudomorphism Pelletier's gehalten wurde. Nach Pollstorff und Brockmann³⁾ ist es aber das auch durch Einwirkung von Ferridcyanalium oder übermangansaurem Kalium auf Morphin in alkalischer Lösung entstehende Oxydimorphism, $C_{34}H_{36}N_2O_6$. Dieser in kleinen Nadeln krystallisirende Körper ist unlöslich, auch in der Wärme, in Wasser, Alkohol, Aether u., leicht löslich in Natron- und Kalihydrat, schwieriger in Ammoniak. Schmelzpunkt 245° . Der Körper ist nicht giftig. Er giebt mit Eisenchlorid dieselbe blaue Färbung wie das Morphin. Er ist eine zweisäurige Base.

Beim Einleiten von salpetriger Säure in Wasser, welches Morphin suspendirt enthält, entsteht nach Mayer Nitrosomorphism, $C_{17}H_{18}(NO)NO_3 + H_2O$, kleine, schwer lösliche, rothgelbe Krystalle. Beim Kochen derselben mit Wasser tritt Gasentwicklung ein, und es bleibt ein schwer löslicher Körper, $C_{17}H_{19}NO_4$ (Oxymorphism) oder $C_{17}H_{18}NO_4$.

Acetylmorphism. Je nach der Menge Essigsäureanhydrid, welche man auf Morphin einwirken läßt, entsteht entweder Acetyldimorphism, $C_{34}H_{37}(C_2H_3O)N_2 \cdot O_6$ oder Acetylmorphism, $C_{17}H_{18}(C_2H_3O)NO_3$, letzteres in drei isomeren Modificationen, von denen zwei amorph sind, die dritte krystallisirt, oder endlich Diacetylmorphism, $C_{17}H_{17}(C_2H_3O)_2NO_3$, Krystalle vom Schmelzpunkte 169° ⁴⁾. Wright verdoppelt die Formel der Mono- und Diacetylverbindung. Auch die Radicale der Buttersäure und Benzoesäure sind in das Morphiumolekül eingefügt worden.

¹⁾ Ann. Chem. 210, 397.

²⁾ Ber. chem. Ges. 1869, 460.

³⁾ Ann. Chim. Phys. [3], 24, 112.

⁴⁾ Journ. chem. Soc. 25, 150, 540, 652.

⁵⁾ Ann. Chem. Suppl. 7, 172.

¹⁾ Ber. chem. Ges. 4, 121.

²⁾ Repert. de Pharm. 1881, 375, 410.

³⁾ Ber. chem. Ges. 1880, 88.

⁴⁾ Wright, Journ. chem. Soc. 27, 1038; Wright u. Beckett, Journ. chem. Soc. 38, 315.

Wenn das Morphin oder sein salzsaures Salz mit Chlorzink, Phosphorsäure, Schwefelsäure, selbst Natriumchlorid erwärmt wird, so tritt nach Wright, Mayer und Beckett¹⁾ leicht eine Polymerisation der Base ein.

Das Trimorphin, $(C_{17}H_{19}NO_3)_3$, ist amorph, löslich in Aether und giebt mit Eisenchlorid eine purpurrothe Färbung. Das Tetramorphin ist amorph und an der Luft leicht oxydirbar.

Apomorphin, $C_{17}H_{17}NO_2$, entsteht aus dem Morphin durch Wasserabspaltung, wenn dieses mit concentrirter Salzsäure auf 150° erhitzt wird. Codein liefert bei gleicher Behandlung denselben Körper unter Entwicklung von Methylchlorid. Das Apomorphin ist eine weiße amorphe Masse, die an feuchter Luft grün wird. Die alkalische Lösung absorbiert Sauerstoff und wird braun. Durch Ansäuern der ätherischen oder alkalischen Lösung entsteht ein violetter Farbstoff, $C_{43}H_{34}N_2O_7$, der sich in Kalilauge mit grasgrüner Farbe löst und durch Salzsäure aus dieser Lösung in indigoblauen Flocken gefällt wird²⁾.

Nach Wright und Mayer muß die Formel des Apomorphins vervierfacht werden. Sie geben an, daß beim Erhitzen von Morphin mit Chlorzink je nach der Temperatur, Concentration und Einwirkungsdauer fünf verschiedene Basen entstehen: 1) Apomorphin, $C_{68}H_{68}N_4O_8$; 2) eine in Aether lösliche Base, deren salzsaures Salz, $C_{34}H_{37}ClN_2O_5 \cdot 2HCl$, nicht krystallisirt; 3) eine in Aether unlösliche, mit dem Apomorphin polymere Base, deren salzsaures Salz, $C_{136}H_{136}N_8O_{16} \cdot 8HCl$, nicht krystallisirt; 4) eine in Aether unlösliche Base, deren amorphes salzsaures Salz, $C_{126}H_{145}ClN_8O_{20} \cdot 8HCl$, ist; 5) eine dem Apomorphin isomere Base.

Alkylderivate des Morphins. Das Morphin ist eine tertiäre Base. Durch Einwirkung von Jodmethyl entsteht daher das Jodid einer Ammoniumbase, aus welchem durch Silberoxyd die Base selbst in Freiheit gesetzt wird.

Das Methylmorphinhydrat, $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot CH_3 \cdot OH + 5H_2O$, krystallisirt in farblosen Nadeln, die in Wasser und Alkohol leicht, in Aether nicht löslich sind. Die wässrige Lösung wird leicht oxydirt. Aehnlich verhält sich die Methylverbindung. Die Amylverbindung scheint sich nicht zu bilden.

In dem Morphin sind zwei Hydroxylgruppen anzunehmen, in deren einer der Wasserstoff durch Methyl ersetzbar ist, so daß Aether des Morphins entstehen. Grimauz³⁾ hat durch Behandeln von Morphin in alkoholischer Lösung mit Natriumhydrat und Methyljodid den Methyläther, $C_{17}H_{18}NO_2 \cdot OCH_3$ (in geringer Menge neben anderen Producten), dargestellt. Dieser Körper ist identisch mit dem natürlich vorkommenden Codein. Außerdem bilden sich in größerer Menge Methylmorphinjodid und Methylcodeinjodid. Hesse fand für das synthetisch dargestellte Codein ein etwas geringeres Drehungsvermögen des salzsauren Salzes,

als beim natürlichen Codein und unterscheidet deshalb von diesem das Methylmorphin.

Der Äthyläther, $C_{17}H_{18}NO_2 \cdot OC_2H_5 + H_2O$, (Codäthylin), krystallisirt in glänzenden Blättern vom Schmelzpunkte 83° .

Morphinsalze. Das Morphin ist eine ein-säurige Base, es neutralisirt die Säuren vollständig. Die Salze haben den bitteren Geschmack des Morphins, der infolge der Löslichkeit derselben schneller wahrgenommen wird, als beim freien Morphin. Die Salze sind meistens krystallisirbar, in Wasser und Alkohol löslich, in Aether und Chloroform unlöslich. Die Lösungen werden durch Aetzalkali, Ammoniak und Alkalicarbonat, nicht aber durch Bicarbonat, gefällt. Der Niederschlag löst sich in überschüssigem Aetzalkali, etwas auch in Ammoniak; aus der alkalischen Lösung wird das Morphin durch Salmiak wieder gefällt. Wenn die Lösungen mit Weinsäure, dann mit doppelt kohlensaurem Alkali versetzt werden, so wird das Morphin gefällt. Die als Heilmittel wichtigsten Salze sind:

Essigsaures Morphin, $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot C_2H_4O_2 + H_2O$; weißes, sehr bitter schmeckendes, krystallinisches Pulver, das in 17 Th. kaltem, in gleichviel siedendem Wasser, schwerer in Weingeist, wenig in Chloroform löslich ist.

Salzsaures Morphin, $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl + 3H_2O$; weiße seidenglanzende, büschelförmig vereinigte, sehr bitter schmeckende, luftbeständige Nadeln, die in 25 Th. kaltem, gleichviel siedendem Wasser und in 50 Th. Weingeist löslich sind.

Schwefelsaures Morphin, $2C_{17}H_{19}NO_3 \cdot H_2SO_4 + 5H_2O$; gleicht dem salzsauren, ist in 14,5 Th. Wasser, auch in Weingeist löslich.

Zur Erkennung des Morphins und seiner Salze dienen folgende Reactionen:

Mit concentrirter Salpetersäure giebt Morphin eine orangegelbe, mit concentrirter Schwefelsäure eine farblose bis schmutzig graurothe Lösung. Die Lösung des Morphins in concentrirter Schwefelsäure färbt sich nach Zusatz von wenig Wasser und einem Körnchen saurem chromsaurem Kalium mahagonibraun (Otto), nach gelindem Erwärmen mit einem Körnchen überchlorsaurem Kalium dunkelbraun (Grove); sie wird nach $\frac{1}{2}$ stündigem Erhitzen auf 100° und dann kurzem Erhitzen auf 150° nach dem Erkalten mit einer Spur Salpetersäure gemischt carmoisinroth bis blauviolett, allmählig blauroth bis dunkelorange (Husemann). In einer 0,2 bis 0,3 Proc. molybdänsaures Natrium enthaltenden concentrirten Schwefelsäure löst es sich mit violetter, später blauvioletter, schließlich bräunlicher Farbe (Fröhde). Seine Lösung in phosphoriger oder unterphosphoriger Säure färbt sich nach dem Sieden mit viel concentrirter Schwefelsäure vermischt röthlichviolett, mit etwas Salpetersäure versetzt gelblich und beim Erwärmen nach Zusatz von Kupferpänen grünlich bis prachtvoll blau (Dragendorff). Neutrale Eisenchloridlösung färbt gepulvertes Morphin oder eine neutrale Morphinsalzlösung dunkelblau (Robinet). Die Färbung verschwindet auf Säurezusatz, durch Einwirkung der Wärme und durch Verflüchtung mit Alkohol. Eine ammoniakalische Kupferlösung ohne wesentlichen Ueberschuß an

¹⁾ Journ. chem. Soc. 28, 698; 26, 221.

²⁾ Journ. chem. soc. 26, 1052; Ver. chem. Ges. 1873, 828.

³⁾ Bull. soc. chim. 35, 481, 658.

Ammoniak giebt mit Morphin einen grünen Niederschlag. Arsenfaures Natrium giebt mit schwefelsaurem Morphin eine grauviolette, dann dunkel meergriine Färbung (Fatterfall). Wenn einer Morphinlösung von 1:100 Chlorwasser, dann Ammoniak zugesetzt wird, so tritt eine rothe Färbung auf, die alsbald in Braun übergeht (Flückiger).

Aus Jodsäurelösung scheiden Morphin und Morphinsalze Jod aus, das der Mischung durch Schütteln mit einigen Tropfen Chloroform oder Schwefelkohlenstoff entzogen werden kann, diese violettroth färbt (Serullas, Flückiger, Vogt); aus salpetersaurem Silber reducirt Morphinlösung Silber und die davon abfiltrirte Flüssigkeit färbt sich mit Salpetersäure versetzt blutroth (Forsley). Ein inniges Gemenge von 1 Th. Morphin mit 6 bis 8 Th. Zucker färbt sich beim Uebergießen mit concentrirter Schwefelsäure schön purpurroth, nach $\frac{1}{2}$ Stunde blauviolett, schließlich schmutzig gelb (Schneider). Codein giebt dieselbe Reaction. Ein Gemisch von 1 Th. Morphin und 1000 Th. Zucker wird noch weinroth, von 1:10000 noch rosaroth, bei 1:100000 tritt rothe Färbung erst nach Zusatz eines Tropfens Bromwasser auf (Weppen). Rothes Blutlaugensalz, übermanganfaures Kalium, ferner Goldchlorid und salpetersaures Silber werden durch Morphinlösungen reducirt. Wenn Morphin mit einigen Tropfen Schwefelsäure unter Zusatz eines Kornes Eisenvitriol erwärmt wird, so entsteht nach Zusatz von concentrirter Ammoniaklösung an der Trennungszone beider Flüssigkeiten eine rothe Färbung, welche in Violet übergeht, während das Ammoniak sich rein blau färbt (Vorissen). Codein giebt diese Reaction nicht.

Bestimmung des Morphins im Opium. Von diesen für die pharmaceutische Praxis wie für die chemische Industrie wichtigen Bestimmungsmethoden, die in großer Zahl angegeben sind, seien im Folgenden nur einige hervorgehoben.

Verfahren nach Merc. 16 g Opium werden mit 250 g Alkohol ausgekocht. Nach dem Filtriren wird der Rückstand noch einmal mit 125 g Alkohol behandelt. Die Lösung wird nach Zusatz von etwas Soda zur Trockene verdampft. Man vertheilt die Masse in Wasser, decantirt, wäscht den Rückstand mit Wasser aus, läßt ihn eine Stunde lang mit 30 g Alkohol stehen, filtrirt, trocknet den Rückstand und löst ihn in 16 g Essigsäure, die mit Wasser verdünnt ist. Die filtrirte Lösung wird mit Ammoniak gefällt, der Niederschlag wird filtrirt, getrocknet und gewogen.

Verfahren nach Guillemond¹⁾. Man zerreibt 15 g zerschnittenes Opium mit 120 cem 70 proc. Weingeist, filtrirt, preßt den Rückstand aus und behandelt denselben nochmals mit 40 g Weingeist. Die Extracte werden zu 4 g in einem Stöpselglase enthaltener Ammoniakflüssigkeit, ohne zu vermischen, hinzugesetzt. Nach 24 Stunden hat das Morphin sich an der Glaswand abgesetzt; darüber liegen die feinen leichten Nadeln des Narcotins. Man vertheilt den Niederschlag in Wasser und kann dann letztere von dem Morphin abschlämmen. Natürlich kann man die Trennung auch durch Behand-

lung der Fällung mit Aether ausführen. De Bry¹⁾ empfiehlt, das Gemenge mit Kupfervitriol zu behandeln, wobei nur das Morphin als schwefelsaures Salz in Lösung geht. Aus der von Narcotin und basisch schwefelsaurem Kupfer abfiltrirten Lösung wird das Kupfer durch Schwefelwasserstoff entfernt und das Morphin mittelst Ammoniak gefällt.

Verfahren nach Schacht²⁾. 5 bis 10 g trockenen Opiumpulvers werden mit Wasser zu einem Brei angerührt. Nach 24 Stunden filtrirt man durch ein gewogenes Filter, behandelt den Rückstand noch einmal mit Wasser und wäscht ihn so lange auf dem Filter aus, bis die ablaufende Flüssigkeit farb- und geschmacklos ist. Die Filtrate werden auf dem Wasserbade bis zum fünfachen Gewichte des angewendeten Opiums verdunstet, filtrirt und mit Thierkohle entfärbt. Dann setzt man Ammoniak zu und läßt unter häufigem Umrühren (damit das Alkaloid sich pulverig absetzt) stehen, bis der Geruch nach Ammoniak verschwunden ist. Der Niederschlag wird auf einem Filter gesammelt, gewaschen, getrocknet und gewogen. Man zerreibt einen Theil davon, wägt denselben und erschöpft ihn mit kaltem Aether, kocht ihn dann mit Weingeist von 0,81 spec. Gew. aus, verdunstet das Filtrat in einem gewogenen Schälchen und wägt den Rückstand als narcotinfreies Morphin. Um dies völlig zu reinigen, wird es mit Wasser angerührt, mit sehr verdünntem Weingeist ausgewaschen, getrocknet und wieder gewogen.

Verfahren von Hager³⁾. 100 Th. getrocknetes Opium werden mit einer kalt gesättigten Lösung von oxalsaurem Ammonium verrieben und dann mit so viel Ammoniak versetzt, daß die Mischung schwach danach riecht. Nach einer Stunde wird mit Weingeist von 0,83 spec. Gew. bis auf 1500 Th. verdünnt, filtrirt und der Rückstand mit Weingeist ausgewaschen. Das Filtrat wird mit Oxalsäure eben übersättigt und mit noch 100 Th. Wasser versetzt; dann wird der Alkohol verjagt, nach dem Erkalten werden noch 1000 Th. Wasser zugesetzt und nach 2 Stunden wird filtrirt. Das Filtrat versetzt man mit 120 Th. in der dreifachen Menge Wasser gelöster Soda, filtrirt rasch ab, wäscht aus und schüttelt das Filtrat mit 30 bis 40 Th. Aether zusammen. Nach 15 bis 20 Stunden, nach wiederholtem Umrühren, hat sich alles Morphin ausgeschieden, welches gewaschen, getrocknet und gewogen wird. In der Flüssigkeit bleibt nach Hager etwa $\frac{1}{2}$ Th. Morphin, und eben so viel beträgt der Verlust bei den vorhergehenden Operationen. Man hat demnach dem Gewichte des aus 100 Th. Opium erhaltenen Morphins noch 1 Th. hinzuzufügen.

Verfahren von Flückiger⁴⁾. Man läßt 8 g gepulvertes Opium 6 Stunden lang mit 90 g kaltem Wasser digeriren. Von dem Filtrate werden 42,5 g mit 12 g Alkohol von 0,83 spec. Gew., 10 g Aether und 1,5 g Ammoniak von 0,96 spec. Gew. versetzt. Nach 24 Stunden sammelt man das Morphin auf dem

¹⁾ Journ. de Pharm. [3], 16.

²⁾ Zeitschr. anal. Chem. 1863, S. 229; Arch. Pharm. [2] 114, 118.

³⁾ Zeitschr. anal. Chem. 1865, 204.

⁴⁾ Pharm. Zeitg. 1879, Nr. 57.

¹⁾ Journ. de Pharm. [3], 16, 17; [4], 6, 102.

Filter, wäscht mit 10 g eines Gemisches von gleichen Theilen Aether und Alkohol, dann mit 10 g Aether aus, trocknet und wägt. Nach E. Mhlius muß man dem gefundenen Gewichte 0,088 g hinzurechnen.

Verfahren von E. Mhlius ¹⁾. Dies ist eine Ausbildung der von Stein angegebenen colorimetrischen Methode, welche in der Reduction von Jodsäure durch Morphin und Lösen desselben in Chloroform besteht. Mhlius wendet statt des letzteren Schwefelkohlenstoff an. Ein Vorzug der Methode ist es, daß dieselbe nur 0,5 g Opium beansprucht.

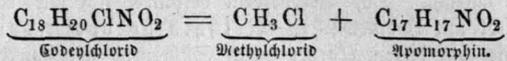
Codein, $C_{18}H_{21}NO_3 + H_2O$, wurde 1832 von Robiquet aus dem nach Robertson-Gregory's Verfahren gewonnenen chlorwasserstoffsauren Morphincodein (S. 247) dargestellt, von dem es $\frac{1}{30}$ bis $\frac{1}{16}$ Th. ausmacht. Nachdem aus der wässrigen Lösung dieses Salzes durch Ammoniak das Morphin gefällt worden ist, wird die filtrirte Lösung zunächst mit wenig Kalilauge erwärmt, um einen Theil des gelösten Ammoniumchlorids zu zerlegen. Darauf wird sie zur Krystallisation verdampft, und das auskrystallisirte chlorwasserstoffsaure Codein gesammelt. Aus seiner heißen wässrigen Lösung wird dann durch concentrirte Kalilauge das Codein als ölige, beim Erkalten erhärtende Masse gefällt. Durch Wiederauflösen in verdünnter Salzsäure und nochmaliges Fällen der durch Kochen mit Thierkohle entfärbten Lösung mit concentrirter Kalilauge wird es reiner und endlich durch Umkrystallisiren aus wasserhaltigem Aether gut krystallisirt erhalten.

Das Codein krystallisirt aus Wasser und wasserhaltigem Aether in rhombischen Prismen, aus wasserfreiem Aether, Chloroform oder Benzol wasserfrei in stumpfen rhombischen Octaedern; es ist farb- und geruchlos, fast geschmacklos, verliert beim Erhitzen sein Krystallwasser, schmilzt bei 150° , löst sich in 80 Th. kaltem und 17 Th. siedendem Wasser, schmilzt, wenn es mit weniger Wasser gesocht wird, löst sich leicht in Weingeist, Aether, in 6,4 Th. Amylalkohol, 12,5 Th. Benzol, kaum in Petroleumäther, etwas in wässriger Ammoniaklösung, nicht in Kalilauge. Seine Lösung reagirt alkalisch und lenkt den polarisirten Lichtstrahl nach links ab. Für die Lösung in 97 proc. Alkoh. ($p = 2$ bis 8 , $t = 15^\circ$) ist $[\alpha]_D = -135,8^\circ$.

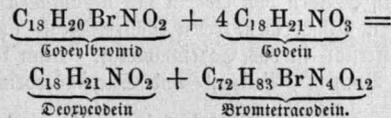
Beim Erhitzen mit Kalihydrat zerfällt Codein unter Bildung von Methylamin und Trimethylamin. Beim Einwirken von Säuren wird es in verschiedener Weise zerlegt: Concentrirte Schwefelsäure verwandelt es zuerst in ein isomeres Codein, das sich aber bei weiterer Einwirkung unter Austritt von Wasser und Methyl zerlegt. Concentrirte Salpetersäure löst es, die rothe Lösung hinterläßt beim Verdunsten gelbes Harz; Salpetersäure von 1,06 spec. Gew. verwandelt es in Nitrocodein, $C_{13}H_{20}(NO_2)NO_3$, das sich beim Neutralisiren der Lösung in silberglänzenden Blättchen abscheidet.

Chlor-, Brom-, Jodwasserstoffsäure verhalten sich ebenso wie gegen Morphin auch gegen Codein verschieden. Wird Codein nach Matthießen und Bright 12 bis 15 Stunden mit überschüssiger concentrirter Salz-

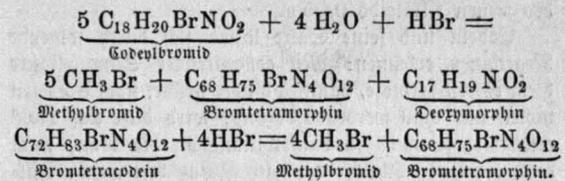
säure auf 100° erhitzt, so entsteht unter Wasseraustritt Codeylchlorid (Chlorocodid) und dieses zerfällt sich bei weiterem Erhitzen auf 140 bis 150° in Methylchlorid und Apomorphin:



Wird dagegen Codein 2 Stunden mit 48 proc. Bromwasserstoffsäure auf 100° erhitzt, so geht es zum Theil unter Wasserabscheidung in Codeylbromid über, später aber zerfällt dieses mit unverändert gebliebenem Codein in zwei Basen, von denen die eine ein sauerstoffärmeres Codein, Deorycodein, die andere ein bromirtes polymerisirtes Codein, Bromtetracodein, ist:



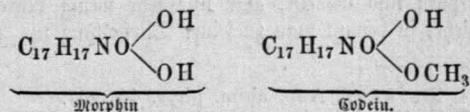
Bei weiter fortgesetztem Erhitzen mit Bromwasserstoffsäure tritt aber auch Methylbromid auf, und gleichzeitig bilden sich aus dem Bromocodid ein Bromtetramorphin und Deorymorphin, aus dem Bromtetracodein auch Bromtetramorphin:



Wirkt wässrige Jodwasserstoffsäure in Gegenwart von Phosphor auf Codein, so entstehen Methyljodid und je nach der Temperatur verschiedene jodirte Basen, die sich von polymerisirtem Morphin mit mehr Wasserstoff herleiten.

Bei langem Erhitzen von chlorwasserstoffsaurem Codein mit einer concentrirten Zinkchloridlösung auf 170 bis 180° entsteht nach Matthießen und Burnside unter Wasseraustritt ein Apocodein, $C_{18}H_{19}NO_2$, allein nach Bright soll auch hier das Codein nur polymerisirt werden ohne Austritt von Wasser.

Letzterer hat auch durch Einwirkung von Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Oxalsäure polymere Codeine, nämlich ein Di-, Tri- und Tetracodein, erhalten. Da nach Gerichten durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf Codein eine Hydroxylgruppe durch Chlor ersetzt wird, also Codeylchlorid, $C_{18}H_{20}ClNO_2$, entsteht, und wegen der oben erwähnten Beziehungen zum Morphin ergeben sich für Morphin und Codein folgende Constitutionsformeln:



Als tertiäre Base verbindet das Codein sich direct mit Jodäthyl zu Methylcodeinjodid, $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot C_2H_5J$, aus dessen Lösung durch Silberoxyd eine stark alkalisch reagirende Lösung von Methylcodein-

¹⁾ Arch. Pharm. [3], 15, 310.

hydroxyd, $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot C_2H_5 \cdot OH$, erhalten wird. Beim Eindampfen dieser Lösung entsteht ein um H_2O ärmeres Substitutionsproduct, das Aethocodin, $C_{18}H_{20}(C_2H_5)NO_3$. Analog ist die Einwirkung von Jodmethylen. Das Aethocodin verbindet sich wiederum leicht mit Jodmethylen zu Methyläthocodiniodid. Die aus diesem Körper durch Silberoxyd abgetriebene Ammoniumbase zerfällt beim Eindampfen unter Bildung einer flüchtigen Base, wahrscheinlich Methyläthylpropylamin, und eines stickstofffreien Körpers, $C_{15}H_{10}O_2$, welcher, in Wasser unlöslich, aus Alkohol in langen Nadeln vom Schmelzpunkte 65° krystallisiert und bei der Destillation mit Zinkstaub reichliche Mengen von Phenanthren liefert.

Durch Erhitzen von Codein mit organischen Säuren oder deren Anhydriden treten Säureradicale an Stelle von Wasserstoff in das Codeinmolekül. Man kennt ein Acetyl-, Butyryl-, Benzoyl- und Succinylcodein.

Anwendung. Das Codein wird als Ersatz des Morphins gebraucht, besonders da, wo die dem letzteren eigene verstopfende Wirkung unangenehm sein würde. Es dient therapeutisch als Hypnoticum, als schmerzstillendes Mittel und bei Krankheiten der Respirationsorgane. Nach der Pharm. Germ. ist die Maximaldosis des reinen Alkaloids 0,05 g.

Codein und seine Salze lassen sich durch folgende Reactionen erkennen: Mit concentrirter Schwefelsäure giebt es erst farblose, dann röthliche, grüne, nach 8 Tagen violett und blau werdende Lösung; wird diese auf 150° erwärmt, so wird sie dunkelbraungrün bis blau, nach dem Erkalten röthlich und nach Zusatz von wenig Salpetersäure blutroth gefärbt (Dragendorff). Mit molybdänsaures Natrium enthaltender Schwefelsäure giebt es schmutzgrüne Lösung, die blau und allmählig gelb wird (Fröhde). Die rothe Farbe des mit concentrirter Schwefelsäure übergossenen zerriebenen Codeins geht nach Zusatz einer Spur festen Eisenchlorids langsam in Blau und Violett über (Calmborg), und werden zu einem Körnchen Codein erst einige Tropfen mäßig concentrirte Zuckerrösung, dann einige Tropfen concentrirte Schwefelsäure zugesetzt, so wird die Mischung schön purpurroth, später schmutzig blauviolett und schließlich gelbbraun (Schneider).

Narcotin, $C_{22}H_{23}NO_7$. Wurde 1803 in unreinem Zustande von Derosne¹⁾ aus dem Opium abgetrieben, aber von ihm nicht als basische Substanz erkannt, 1834 von Robiquet rein dargestellt und als Base erkannt, später von Wöhler und Blyth, Anderson, Matthießen und Foster, Bedett und Wright²⁾ untersucht. Da kaltes Wasser dem Opium Morphium und Codein, aber nur sehr wenig Narcotin entzieht, so benützt man zu seiner Darstellung mit Vor-

theil ein zur Morphingewinnung bereits mit Wasser erschöpftes Opium, extrahirt es mit schwacher Salzsäure, fällt den chlornasserstoffsaures Narcotin enthaltenden Auszug mit Sodaaflösung und zieht den zu trocknenden Niederschlag wiederholt mit siedendem 80 procentigem Weingeist aus. Das aus diesem Auszuge nach dem Abdestilliren des Weingeistes auskrystallisirende Narcotin wird durch Umkrystallisiren aus Weingeist und Entfärbung der Lösung mit Thierkohle gereinigt.

Nach Wittstock wird Narcotin neben Morphium gewonnen durch Ausziehen des Opiums mit 33 Th. heißer 3 procentiger Salzsäure, Mischen des Auszuges mit 4 Th. Kochsalz, wobei das in Kochsalzlösung fast unlösliche Narcotin gefällt wird, das Morphium als chlornasserstoffsaures Salz gelöst bleibt und aus der Lösung mit Ammoniak gefällt werden kann. Das ausgefällene Narcotin aber wird in verdünnter Salzsäure gelöst, aus dieser Lösung wird mit Kalilauge das Narcotin gefällt und dasselbe durch Umkrystallisiren aus heißem Weingeist gereinigt.

Das Narcotin bildet farblose, geruch- und geschmacklose, glänzende, meist strahlenförmig gruppirte rhombische Prismen, oder perlmutterglänzende Schüppchen, die bei 170° schmelzen, bei weiterem Erhitzen sich unter Ammoniakentwicklung zersetzen, endlich verbrennen. Beim Erhitzen auf 220° bleibt unter Ammoniakentwicklung

Hemipinsäure, $C_{10}H_{10}O_6$ oder $C_6H_2 \begin{matrix} \diagup (OCH_3)_2 \\ \diagdown (COOH)_2 \end{matrix}$, zurück.

Bei 250° entwickelt sich Trimethylamin. Es ist in kaltem Wasser unlöslich, in siedendem sehr wenig löslich, löst sich aber in 100 Th. kaltem, 20 Th. siedendem 80 procentigem Weingeist, in 126 Th. kaltem und 48 Th. siedendem Aether, 2,7 Th. Chloroform, 22 Th. Benzol, sehr wenig in kaltem, mehr in heißem Amylalkohol. Die Lösungen schmecken bitter, reagiren neutral. Das Narcotin ist linksdrehend. Für die Lösung in 97 procentigem Alkohol ($p = 0,74$, $t = 22,5^\circ$) giebt Hesse $[\alpha]_D = -185$ an, für die Chloroformlösung ($p = 2$ bis 5 , $t = 22,5^\circ$) $[\alpha]_D = -207,35$. Saure Lösungen sind rechtsdrehend.

Verdünnte Kalilauge übt keine Einwirkung auf Narcotin aus. Durch langdauerndes Kochen desselben mit concentrirter Kalilauge bildet sich ein öartiger, bitterer, leicht löslicher Körper, der das Kalisalz einer Säure (Narcotinsäure) zu sein scheint. Alkoholische Kalilauge löst Narcotin in großer Menge. Beim Durchleiten von Kohlensäure durch die Lösung gesteht diese zu einer gelatinösen Masse, die, in Wasser vertheilt, Narcotinkrystalle absetzt.

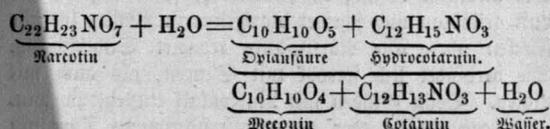
Durch Einwirkung verschiedener Säuren wird es unter allmählichem Austritt von einem, zwei oder drei Radicalen Methyl in neue Basen verwandelt. Matthießen und Foster schließen aus diesen Zerlegungen, daß das Narcotin drei Methylgruppen enthält, welche an Stelle von drei Atomen Wasserstoff einer anderen Base, des normalen Narcotins oder abgekürzt Nornarcotins, stehen. Das Narcotin ist nach ihrer Auffassung Trimethylnornarcotin, $C_{19}H_{14}(CH_3)_3NO_7$, denn es liefert beim Erwärmen mit mäßig concentrirter Schwefelsäure, oder bei kürzerer Einwirkung von Salzsäure Di-

¹⁾ Derosne, Ann. chim. phys. 45, 257.

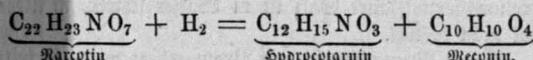
²⁾ Robiquet, Ann. chim. phys. [2], 5, 575; 51, 226. Wöhler, Ann. Chem. 50, 1. Blyth, Ann. Chem. 50, 29. Anderson, Ann. Chem. 86, 179. Matthießen u. Foster, Ann. Chem. Suppl. 1, 330; 2, 377; 3, 332. Bedett u. Wright, Quart. Journ. Chem. Soc. 13, 573; 1876, 164, 281.

methyluornarcotin, bei längerem Erhitzen mit concentrirter Schwefelsäure oder 6- bis 8 stündigem Erhitzen mit Salzsäure auf 100° Methyluornarcotin, und beim Destilliren mit concentrirter Iodwasserstoffsäure Nor narcotin, $C_{19}H_{17}NO_7$.

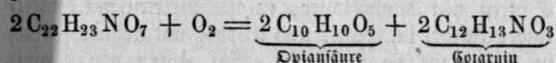
Durch Einwirkung der Wärme allein, bei 200°, spaltet sich das Narcotin in Meconin und Cotarnin. Wird Narcotin mit Wasser in zugeschmolzenen Röhren über 100° erhitzt, so entsteht daraus nach Beckett und Wright Opian säure und Hydrocotarnin, das letztere aber setzt sich zum Theil mit der ersteren um, so daß Meconin und Cotarnin unter Austritt von Wasser entstehen:



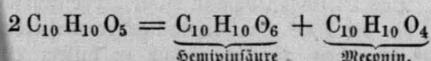
Hydrocotarnin und Meconin entstehen auch aus Narcotin durch nasirenden, aus Zink und Salzsäure entwickelten Wasserstoff:



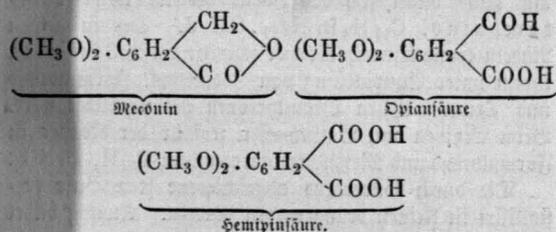
Dagegen wird durch Einwirkung oxydirend wirkender Substanzen, wie eine Mischung von Braunstein und Schwefelsäure, aus Narcotin Opian säure und Cotarnin gebildet:



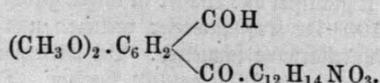
und wird als oxydirend wirkende Substanz verdünnte Salpetersäure angewendet, so entsteht daraus außer Opian säure und Cotarnin noch Hemipin säure, dieselbe Säure, welche beim Kochen von Opian säure mit concentrirter Kalilauge neben Meconin entsteht:



Die drei Körper Meconin, Opian säure und Hemipin säure stehen im Verhältnisse von Anhydridalkohol, Aldehyd und Säure zu einander:



Da das Narcotin durch Wasserzufuhr in Opian säure und Hydrocotarnin zerfällt, so entspricht es der Formel:



Die Constitution desselben würde völlig festgestellt sein, wenn diejenige des Hydrocotarnins mit Sicherheit bekannt wäre.

Mit verdünnten Säuren vereinigt sich Narcotin zu meistens nicht krystallisirenden, bitter schmeckenden, in Wasser, Weingeist, Aether, Amylalkohol und Chloroform löslichen Salzen, deren sauer reagirende Lösungen sich größtentheils schon beim Verdampfen unter Abscheidung von Narcotin zersetzen.

Narcotin und seine Salze sind an folgenden Reactionen zu erkennen: Sie geben mit concentrirter Salpetersäure gelbe, beim Erwärmen braungelbe werdende, mit concentrirter Schwefelsäure erst farblose, dann röthlichgelbe, beim Erwärmen orangeröthe, blauviolett, endlich granatroth werdende Lösung. Die Lösung von Narcotin in Schwefelsäure wird auf Zusatz einer Spur Salpetersäure gelbroth (Erdmann); die auf 150° erwärmte Schwefelsäurelösung färbt sich mit unterchlorigsaurem Natrium carmoisinroth, mit Eisenchlorid erst violett, dann bleibend kirschroth (Husemann, Dragendorff). In molybdänsaures Natrium enthaltender Schwefelsäure löst es sich mit grüner Farbe, die Lösung wird aber orange, gelb, endlich röthlichgelb (Fröhde). Chlorwasser färbt Narcotinsalzlösungen grünlichgelb und nach Zusatz von etwas Ammoniak fleischroth. Auch giebt Narcotin zum Unterschiede von Morphin nach dem Kochen mit unterphosphoriger Säure mit concentrirter Schwefelsäure eine dunkelkirschrothe Lösung, die mit Salpetersäure gelb und dann beim Erwärmen mit Kupferspänen farblos wird (Dragendorff).

Das Cotarnin, $C_{12}H_{13}NO_3 + H_2O$, bereitet man zweckmäßig, indem man eine siedende Lösung von 2 Th. Narcotin in 30 Th. Wasser mit 3 Th. Schwefelsäure und 3 Th. Braunstein versetzt. Nach dem Erkalten filtrirt man die ausgeschiedene Opian säure ab, neutralisirt die Lösung mit Kalk, setzt etwas Soda zu und fällt mit Natronlauge das Cotarnin, welches aus Benzol umkrystallisirt wird.

Es bildet farblose Nadeln, die leicht in Alkohol und Aether, schwer in Wasser löslich sind. Bei 100° erweicht es, verliert Wasser und wird braun. Es ist nicht giftig. Die Salze sind meistens löslich und krystallisirbar.

Durch Behandlung des Cotarnins mit Zink und Salzsäure entsteht Hydrocotarnin, $C_{12}H_{15}NO_3$, welche Base in geringer Menge im Opium vorkommt (s. S. 270).

Salpetersäure oxydirt das Cotarnin zu Cotarninsäure, $C_{11}H_{12}O_5$, und Apophyllensäure, $C_9H_{17}NO_4$.

Wenn Cotarnin mit concentrirter Salzsäure auf 140° erhitzt wird, so entsteht ein Körper, $C_{11}H_{11}NO_3$, der sich sehr leicht oxydirt, und von Salpetersäure in Apophyllensäure umgewandelt wird.

Bromcotarnin, $C_{12}H_{12}BrNO_3 + H_2O$, entsteht bei der Behandlung eines Hydrocotarninsalzes mit Bromwasser. Die aus Aether krystallisirte Base schmilzt unter Zersetzung bei 100°. Mit Zink und Salzsäure bildet dieselbe Bromhydrocotarnin. Wird das bromwasserstoffsaure Salz auf etwa 200° erhitzt, so entsteht Tarconinbromhydrat, welches in Alkohol löslich ist, und ein blauer, in Alkohol unlöslicher Körper von der Zusammensetzung $C_{20}H_{14}N_2O_6$.

Bromhydrocotarnin, $C_{12}H_{14}BrNO_3$, entsteht, wenn eine Lösung von Hydrocotarnin in Bromwasserstoff-

säure mit Bromwasser behandelt wird, oder wenn naszierender Wasserstoff auf Bromcotarnin einwirkt. Aus Aether krystallförmig, schmilzt die Base bei 76 bis 78°.

Durch Einwirkung von Brom auf salzsaures Cotarnin entsteht ferner noch Dibromcotarnin.

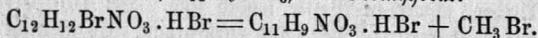
Werden diese Bromderivate für sich oder in Gegenwart von Wasser oder Brom der Wärme ausgesetzt, so entstehen folgende Verbindungen (von Gerichten¹⁾):

Cupronin, $C_{20}H_{18}N_2O_6$. Dieses bildet sich neben Tarnin, wenn Bromcotarnin mit Wasser 4 Stunden lang auf 130° erhitzt wird. Das bromwasserstoffsaure Tarnin löst sich in Wasser, das Cuproninsalz ist unlöslich. Das mit Natriumbicarbonat gefällte Cupronin ist ein schwarzes Pulver, unlöslich in Wasser, Alkohol, Aether, Benzol, löslich in Alkalien mit braunrother Farbe. Es löst sich in Schwefelsäure und Salzsäure mit rothvioletter Farbe, die durch Zusatz von Wasser in Blauviolett übergeht.

Tarnin, $C_{11}H_9NO_4 + 1\frac{1}{2}H_2O$, krystallförmig aus heißem Wasser in feinen, langen, orangerothenen Nadeln, die über Schwefelsäure im Vacuum ihr Krystallwasser verlieren, indem sie scharlachroth werden. Das Tarnin ist löslich in heißem Wasser und Alkohol, unlöslich in Aether. Mit concentrirter Salzsäure auf 160° erhitzt, zerfällt es in Kohlenoxyd und Martinsäure.

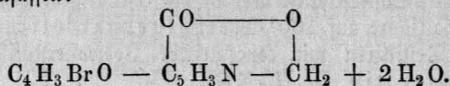
Bromcotarninbromid, $C_{12}H_{12}BrNO_3 \cdot Br_2$, bildet sich nach Wright²⁾, wenn man Cotarnin oder Hydrocotarnin mit einem Ueberschusse von Bromwasser erhitzt. Nach v. Gerichten entsteht das bromwasserstoffsaure Salz der Base, wenn man salzsaures Cotarnin in einen Ueberschuß von Bromwasser gießt. Der krystallinische Körper schmilzt bei 190 bis 200°, indem er sich in Brommethyl und bromwasserstoffsaures Bromcotarnin zerlegt. Aus letzterem entsteht beim Erhitzen

Tarconin, $C_{11}H_9NO_3$, als Bromhydrat:



Das bromwasserstoffsaure Tribromhydrocotarnin liefert in ähnlicher Weise unter Bildung von Brommethyl und Bromwasserstoff Bromtarconin, $C_{11}H_9BrNO_3 + 2H_2O$. Dies krystallförmig in langen orangerothenen Nadeln, die bei 100° ihr Krystallwasser verlieren, indem sie carmoisinroth werden. Schmelzpunkt 235 bis 238°. Die Base ist schwer löslich in kaltem, leicht in heißem Wasser, unlöslich in Aether. Es ist eine tertiäre Base. Bei 150 bis 160° spaltet der Körper sich in Cupronin und Tarnin. Mit Salzsäure auf 120° erhitzt, giebt derselbe Martinsäure, Kohlenoxyd, Kohlensäure und Tarnin. Durch Behandlung desselben mit Chromsäure bilden sich Apophyllensäure und Bromoform. Wenn salzsaures Bromtarconin mit Bromwasser erhitzt wird, so bildet sich Cuprin; mit Brom im Ueberschusse Bromapophyllensäure und Dibromapophyllin (Schmelzpunkt 229°). Letztere Base wird bei 180° von Salzsäure zerlegt in Kohlenäure, Brommethyl und Dibrompyridin. Bromtarconin liefert beim Glühen mit Natronalkali

Pyridin. Es ist als ein lactonartiger Pyridinabkömmling aufzufassen:



Martinsäure, $C_{20}H_{16}N_2O_6$. Diese einbasische Amidosäure bildet sich durch Erwärmen von Bromtarconin oder von Tarnin mit Salzsäure auf 120°. Aus dem Reactionsproducte wird die Säure mittelst Natriumbicarbonats ausgezogen; sie wird dann als orangeroths, an der Luft dunkelndes Pulver gefällt. Bei 200° zerfällt die Säure sich ohne zu schmelzen. Die alkalische Lösung ist dunkelroth, färbt sich an der Luft grünblau und scheidet blaugrüne in Wasser lösliche Flocken ab. Die Martinsäure reducirt Silberlösung. Sie verbindet sich sowohl mit Säuren, als auch mit Basen. Beim Glühen mit Natronalkali entsteht Pyridin.

Wenn chlor- oder bromwasserstoffsaures Tarconin oder Bromtarconin auf 200° erhitzt wird, so entsteht nach Wright die Base $C_{20}H_{14}N_2O_6$, welche eine indigoblaue Masse mit kupferigem Reflex darstellt. Das bromwasserstoffsaure Salz ist in Wasser schwer, in Alkohol nicht löslich.

Wenn Bromcotarnin mit Brom erhitzt wird, so tritt Bromwasserstoff aus und es bildet sich die Base Cuprin, $C_{11}H_7NO_3$. Die kupferglänzenden mikroskopischen Prismen schmelzen bei 280° und scheinen dabei in Pyridin überzugehen. Die Base löst sich in verdünnten Säuren mit dunkelblauer, in concentrirten mit dunkelrother Farbe, in Wasser und Alkohol mit grüner Farbe, in Aether ist sie unlöslich. Auf Zusatz von Bromwasser zu der Lösung in Schwefelsäure geht die blaue Farbe in Gelb über, und es bildet sich Bromapophyllensäure und Dibromapophyllin, $C_{14}H_{10}Br_4N_2O_4 + 4H_2O$, indem $2CO_2$ frei werden. Das entstandene bromwasserstoffsaure Salz wird durch kohlenensaures Baryum zerlegt. Das Dibromapophyllin bildet große sechsflächige Tafeln, die bei 100° ihr Krystallwasser verlieren und bei 229° schmelzen, ziemlich löslich in kaltem Wasser, kaum löslich in Aether. Es reducirt Silberoxyd. Es ist eine zweisäurige Base.

Beim Erhitzen von Bromtarconin mit Jodmethyl auf 100° bildet sich das Jodür des Methylbromtarconins, $C_{11}H_9BrNO_3 \cdot CH_3J$. Der in gelben Nadeln krystallisirende Körper schmilzt bei 203 bis 204°, indem unter Entwickelung von Jodmethyl, Formaldehyd und Trioxymethylen Bromtarconin zurückgebildet wird. Beim Erhitzen mit Barytwasser zerfällt der Körper in Formaldehyd und Methylbromtarconsäure, $C_{11}H_9BrNO_3$.

Die durch Silberoxyd abgetrennte freie Base krystallförmig in kleinen orangerothenen Nadeln. Analog bildet und verhält sich das Methylbromtarconin.

Die Methylbromtarconsäure, $C_{11}H_{10}BrNO_3 + 2H_2O$, krystallförmig aus Wasser in kurzen gelben Prismen, die bei 100° ihr Krystallwasser verlieren und bei 233° unter Dunkelfärbung schmelzen. Bei stärkerem Erhitzen in Gegenwart von Alkali entsteht Pyridin. Die Säure vereinigt sich mit Basen und mit Säuren. Eisenchlorid verursacht in der wässrigen Lösung der Säure einen dunkelrothen Niederschlag, der bei Ueberschuß von Eisen-

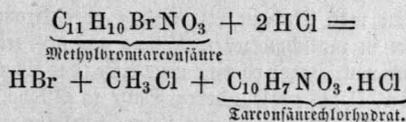
¹⁾ Ber. chem. Ges. 14, 311; 19, 311; Ann. Chem. 212, 170, 184, 199.

²⁾ Journ. chem. Soc. 32, 531.

chlorid oder durch gelindes Erwärmen lebhaft violett und bei stärkerem Erwärmen dunkelbraun wird.

Aethylbromtarconsäure verhält sich ähnlich. Schmelzpunkt 224°. Der durch Eisenchlorid hervor- gebrachte rothe Niederschlag löst sich im Ueberschusse des Fällungsmittels.

Wird Methyl- oder Aethylbromtarconsäure mit concentrirter Salzsäure auf 150 bis 160° erhitzt, so ent- steht Tarconsäure:



Doppeltkohlenstoffsaures Natrium scheidet die Säure in feinen gelben Nadeln ab, die sich an der Luft braun färben. Die Säure löst sich in Natronlauge mit dunkel- brauner Farbe; die Lösung wird an der Luft lebhaft blaugrün und scheidet blaugrüne Flocken aus. Die Tarconsäure reducirt schon in der Kälte Silberoxyd. Eisenchlorid färbt die salzsaure Lösung dunkelroth.

Narcein, $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_3$. Es wurde 1832 von Pelletier¹⁾ entdeckt, von ihm und Anderson²⁾, später von Hesse³⁾ untersucht. Seine Darstellung siehe oben S. 247. Es bildet feine, weiße, seidenglänzende, schwach bitter und hinterher metallisch schmeckende, geruch- lose, vierseitige rhombische Prismen, die bei 145° schmelzen. Dieselben lösen sich bei 13° in 1285 Th. Wasser, in 945 Th. Weingeist von 80 Proc. In der Wärme ist das Narcein viel leichter löslich, auch in ammoniak- haltigem Wasser, gar nicht in Benzol, sehr schwer in Amylalkohol und Aether löslich; doch löst es sich leichter in den beiden letzteren und in Essigäther, wenn es frisch aus seinen Verbindungen abgeschieden ist. Die Lösungen lenten den polarisirten Lichtstrahl schwach nach links (Bouchar dat); nach Hesse ist es optisch inactiv.

Bei vorsichtigem Erhitzen entwickelt Narcein nach Häringslake riechende Dämpfe, es bleibt ein Rückstand, dessen wässriger Auszug mit Eisenchlorid sich schwarz- blau färbt. Aus 60° warmer wässriger Lösung kry- stallisirt das Narcein nach Hesse mit 2 Mol. Wasser; diese entweichen bei 100°, ein drittes Molekül entweicht bis 140°, dann sind aber im geschmolzenen Rückstande mehrere Basen und eine Substanz, deren weingeistige Lösung sich ebenfalls mit Eisenchlorid prachtvoll blau färbt; dagegen soll bei einstündigem Erhitzen des Nar- ceins mit concentrirter Salzsäure auf 100° nach Wright unter Wasseraustritt nur eine amorphe Base entstehen. Mit Salpetersäure bildet sich aus Narcein Oxalsäure, und da unter seinen Oxydationsproducten auch Hemipin- säure auftritt, so ist seine Beziehung zu Narcotin wahr- scheinlich. Mit verdünnten Säuren bildet es je nach dem Grade ihrer Verdünnung neutrale und basische Salze.

Zur Erkennung des Narceins dienen folgende Reac- tionen: Mit wenig weingeistiger Jodlösung übergossen

färbt es sich wie Stärkemehl blau, doch muß ein Ueber- schuß von Jodlösung vermieden werden; in seiner Lösung entsteht durch Kaliumjodid und einen Tropfen Jod- lösung ein blauer Niederschlag, namentlich wenn die Mischung mit etwas Aether geschüttelt wird (Stein); mit Chlornasser übergossen färbt es sich auf Zusatz von wenig Ammoniak tief blutroth, auch beim Erwärmen der Mischung (nach Neubauer verhält sich Tannin ebenso) (Vogel). Mit wenig verdünnter Salzsäure färbt es sich himmelblau, mit concentrirter Salpetersäure giebt es eine gelbe, mit Schwefelsäure oder salpetersäure- haltiger Schwefelsäure eine blutrothe Lösung, letztere wird bei 150° granatfarben, nach dem Erkalten und Zusatz von Salpetersäure hellrothbraun (Drazen- dorff).

Drynarcotin, $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_3$. Dies Alkaloid be- gleitet das Narcein, von welchem es getrennt werden kann, indem man das Gemisch mit verdünnter Schwefel- säure behandelt. Beim Neutralisiren der Lösung mit der theoretischen Menge Natron und Erhitzen zum Sieden löst sich der Niederschlag zum Theil wieder auf. Der ungelöst bleibende Theil ist Drynarcotin (Beckett und Wright). Es krystallisirt aus Alkohol in sehr kleinen Nadeln, die in siedendem Wasser und in siedendem Al- kohol schwer, in den anderen neutralen Lösungsmitteln unlöslich sind. Auf 140 bis 150° erwärmt, verkohlt das Drynarcotin. Es wird durch Eisenchlorid oxydirt, indem Hemipinsäure und Cotarnin entstehen. Es ist eine einsäurige Base, deren Salze krystallisiren.

Gnoscopin, $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_{11}$, findet sich nach Smith¹⁾ in den Mutterlaugen von der Reindarstellung des Narcotins. Es bildet lange Nadeln, die bei 233° unter Zerlegung schmelzen. Es ist in 1500 Th. kaltem Alkohol löslich, leicht löslich in Chloroform, Schwefel- kohlenstoff, Benzol. Schwefelsäure löst es mit gelber Farbe; durch Zusatz einer Spur Salpetersäure geht die- selbe in Carminroth über. Mit Säuren giebt die Base gut krystallisirende Salze.

Papaverosin wurde von Deschamps²⁾ 1804 in den getrockneten Samenkapseln von Papaver somni- ferum entdeckt.

Die mit Wasser erschöpften Mohnkapseln werden mit Alkohol von 56° extrahirt. Das eingedampfte Extract wird mit Aether aufgenommen und die ätherische Lösung mit verdünnter Salzsäure ausgeschüttelt. Die Base wird durch Magnesia gefällt und aus Alkohol umkrystalli- sirt. Das Papaverosin krystallisirt in farblosen mono- klinen Prismen, die in Alkohol, Aether, Chloroform löslich sind. Es zeigt schwach alkalische Reaction. Schwefelsäure färbt es violett, in der Wärme roth, bei Gegenwart von etwas Salpetersäure orange.

Papaverin, $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4$, wurde 1848 von Merck³⁾ im Opium aufgefunden, später von Anderson⁴⁾ und

1) Pharm. Journ. trans. [3], 9, 82; Jahresbericht d. Chem. 1878, 873.

2) Ann. chim. phys. [4], 1, 453.

3) Ann. Chem. 66, 125; 73, 50.

4) Ann. Chem. 94, 235.

1) Ann. chim. phys. 50, 240.

2) Ann. Chem. 86, 179.

3) Ann. Chem. 129, 250.

Hesse¹⁾ untersucht. Seine Darstellung s. oben S. 247. Es bildet weiße, geruch- und geschmacklose, zusammengehaufte Prismen, die bei 147° schmelzen, in Wasser fast unlöslich, in kaltem Weingeist und Aether wenig, in heißem leicht löslich sind, in Chloroform, warmem Petroleumäther, in 37 Th. Benzol und 77 Th. Amylalkohol sich lösen; die Lösungen reagieren nicht alkalisch. Sie sind schwach linksdrehend. Für die Lösung in 77-proc. Alkohol (p = 2, t = 15°) giebt Hesse $[\alpha]_D = -4^\circ$ an. Das salzsaure Salz ist optisch inactiv.

Beim Erhitzen mit Jodäthyl bildet sich nach How jodwasserstoffsaures Papaverin und Alkohol. Mit einer alkalischen Lösung von übermangansaurem Kalium behandelt, verliert das Papaverin die Hälfte seines Stickstoffs als Ammoniak. Beim Erhitzen mit Natronalkali werden flüchtige Basen entwickelt, die ein Gemisch von Di- und Triäthylamin zu sein scheinen.

Mit verdünnten Säuren bildet Papaverin schwer in Wasser lösliche, krystallisirende Salze. In 25 procentiger Salpetersäure löst es sich farblos, mit concentrirter giebt es aber eine rothgelbe Lösung, aus der sich nach dem Erwärmen unter Entwicklung rothen Gases orangegelbe vierseitige Krystalle von salpetersaurem Nitropapaverin, $C_{21}H_{20}(NO_2)NO_4 \cdot HNO_3$, abscheiden, welche in Wasser unlöslich, in Weingeist und Aether löslich sind. Das Nitropapaverin wird aus der Lösung mittelst Ammoniak in hellgelben Flocken gefällt. Aus Alkohol krystallisirt es in Prismen vom Schmelzpunkte 163°. Dasselbe reagirt alkalisch und bildet mit Säuren wenig lösliche gelb gefärbte Salze. Mit reiner und salpetersäurehaltiger Schwefelsäure färbt Papaverin sich erst bei geringem Erwärmen dunkelblauviolett und giebt eine rothviolette, bei 150° sich nicht verändernde Lösung (Dragendorff); mit molybdänsaures Natrium enthaltender Schwefelsäure giebt es eine schwach violett-blaue, ziemlich beständige Lösung (Fröhde); jedoch lösen sich einige Papaverinsalze nach Hesse farblos in Schwefelsäure.

Thebain, $C_{19}H_{21}NO_3$ (Paramorphin), wurde 1835 von Thibouméry im Opium entdeckt, von Pelletier²⁾, Anderson³⁾, Hesse u. A. untersucht.

Das Thebain, dessen Darstellung oben S. 248 angegeben, krystallisirt aus weingeistiger Lösung in silberglänzenden, farblosen Prismen oder quadratischen Tafeln; es ist geruch- und geschmacklos, schmilzt bei 193°, ist leicht in Weingeist, Benzol, Chloroform, in 140 Th. Aether löslich, in kaltem Wasser fast, in Petroleumäther ganz unlöslich. Die weingeistige Lösung reagirt alkalisch. Das Drehungsvermögen der Lösung in Alkohol von 97° (p = 2, t = 15°) ist nach Hesse $[\alpha]_D = -218,64$.

Das Thebain färbt sich mit concentrirter Salpetersäure gelb und verharzt, giebt mit concentrirter Schwefelsäure, auch mit Salpetersäure oder molybdänsaures Natrium enthaltender Schwefelsäure eine dunkelrothe bis orangefarbene, bei 150° allmählig olivengrün werdende

Lösung. Verdünnte Schwefelsäure löst Thebain farblos; ist dabei ein Säureüberschuß genommen, so enthält die Lösung nach Hesse zwei Salze, schwefelsaures Thebenin und schwefelsaures Thebaicin, und wird nun auf Zusatz von concentrirter Schwefelsäure nicht mehr roth, sondern blau gefärbt. Chlorwasserstoffsaures Thebenin entsteht auch nach Hesse beim Erwärmen von Thebain mit 20 Th. Salzsäure von 1,04 spec. Gew. bis zum Sieden.

Wenn man Thebain mit Chlor- oder Bromwasserstoffsäure in zugeschmolzenen Röhren auf 90° erhitzt, so bildet sich nach Howard eine neue Base, das Morphothebain, $C_{17}H_{17}NO_3$, deren Salze in Alkohol unlöslich sind. Die Base wird aus ihren Salzlösungen durch Ammoniak in graublauen Flocken gefällt. Aus der Benzollösung scheidet sich dieselbe in gelblichen Krystallen vom Schmelzpunkte 190 bis 191° aus. Die Acetylverbindung dieser Base entsteht durch Erhitzen derselben mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat; sie bildet Blättchen vom Schmelzpunkte 183°.

Thebain verbindet sich direct mit Jodmethyl zu dem Jodid der Ammoniumbase, $C_{19}H_{21}NO_3 \cdot CH_3J$.

Thebenin ist isomer mit Thebain. Das durch Behandeln des letzteren mit Salzsäure erhaltene Salz wird aus mit Essigsäure angesäuertem heißem Wasser unkrystallisirt. Aus der wässrigen Lösung wird durch schwefligsaures Natrium die Base gefällt. Dieselbe ist amorph, unlöslich in Aether und Benzol, schwer löslich in heißem Alkohol, unlöslich in Ammoniak, dagegen leicht löslich in Kalilauge. Die alkalische Lösung oxydirt sich rasch unter Bildung brauner Stoffe. Durch Kochen mit Säuren verwandelt das Thebenin sich rasch in Thebaicin. Das Thebenin löst sich in concentrirter Schwefelsäure mit blauer Farbe, die auf Zusatz von Wasser verschwindet, durch Säurezusatz aber wieder hervortritt.

Das Thebaicin, ebenfalls ein Isomeres des Thebains, ist amorph, gelb, unlöslich in Wasser, Ammoniak, Aether, Benzol, wenig löslich in heißem Alkohol, leicht in Kalilauge. Diese Lösung wird an der Luft rasch braun. Concentrirte Schwefelsäure löst es unter Blaufärbung, Salpetersäure giebt eine rothe Lösung.

Pseudomorphin, $C_{17}H_{19}NO_4$, wurde 1835 von Pelletier¹⁾ und Thibouméry im Opium aufgefunden, später von Hesse²⁾ untersucht.

Es ist fertig gebildet im Opium, entsteht nicht erst bei dessen Verarbeitung, ist vielleicht identisch mit dem aus chlorwasserstoffsaurem Morphin mittelst salpetersauren Silbers entstehenden Drymorphism (S. 252).

Aus seiner salzsauren Lösung mit Ammoniak gefällt, bildet es Schüppchen, die 1 Mol. Wasser enthalten; aus derselben Lösung mit Seignettesalzlösung gefällt, erscheint es in weißen, glänzenden Schüppchen mit 4 Mol. Wasser. Es zeigt bei Vertheilung in einer Flüssigkeit lebhaften Seidenglanz, ist geschmacklos, in Wasser, Weingeist, Aether, Chloroform, Sodalösung, verdünnter Schwefelsäure unlöslich, in Alkalilösung und weingeistiger Ammoniaklösung löslich. Nach Hesse ist das Drehungsvermögen der

¹⁾ Ann. Chem. 153, 75; Suppl. 8, 289.

²⁾ Journ. Pharm. [2], 21, 565; 22, 29.

³⁾ Ann. Chem. 86 179.

¹⁾ Journ. de Pharm. [2], 21, 565.

²⁾ Ann. Chem. 141, 87.

Lösung in Natronlauge $[\alpha]_D = -198,86^\circ$; in saurer Lösung ist dasselbe geringer. Mit concentrirter Salpetersäure giebt es intensiv orangerothe, bald gelb werdende, mit concentrirter Schwefelsäure erst farblose, dann olivengrün werdende Lösung; seine Salze verhalten sich gegen Eisenchlorid wie Morphin salze.

Lanthopin, Laudanin, Codamin, Meconidin.

Diese Alkaloide sind 1870 von Hesse im Opium aufgefunden, stets darin in sehr kleinen Mengen, und in der Flüssigkeit enthalten, welche bei der von Hesse angegebenen Darstellung des Papaverins von dem Niederschlag abfiltrirt wird, der aus Papaverin und Thebain besteht und auf diese verarbeitet wird.

Lanthopin, $C_{23}H_{25}NO_4$. Es wird auch aus der Mutterlauge von der Morphin- und Codeinbereitung dargestellt. Die dieser mit Aether entzogenen Alkaloide sind zum Theil in Alkali löslich, zum Theil nicht. Zu jenen gehört das Lanthopin. Die alkalische Lösung wird mit Salzsäure übersättigt und mit Ammoniak gefällt, welches den größten Theil Meconidin abscheidet. Die alkalische Lösung wird weiter wie oben behandelt. Zur Reinigung löst man das rohe Lanthopin in Salzsäure und fällt das Chlorhydrat durch Zusatz von Kochsalz. Aus dem salzsauren Salze wird die Base durch Ammoniak abgeschieden. Sie bildet farblose mikroskopische Prismen, die bei etwa 200° schmelzen; löst sich in reiner und eisenoxydhaltiger concentrirter Schwefelsäure farblos; die Lösung wird erst bei 150° bräunlichgelb bis dunkelbraun. Von Eisenchlorid wird es nicht gefärbt, mit verdünnten Säuren bildet es leicht in Wasser lösliche Salze. Es löst sich auch in Kalilauge und in Kalzwasser, nicht in Ammoniak; daher wird die alkalische Lösung durch Salmiak gefällt.

Laudanin, $C_{20}H_{23}NO_4$. Das rohe Laudanin kann Kryptopin enthalten. Man löst in Essigsäure und fällt letzteres durch Natronlauge; die alkalische Lösung wird dann durch Salmiak gefällt. Der Niederschlag wird in Essigsäure gelöst, die Lösung mit Jodkalium versetzt und das Laudanindoppelsalz dann mit Ammoniak zersetzt. Aus Alkohol umkrystallisirt, bildet das Laudanin kleine farblose, sechsseitige Prismen, die bei 166° schmelzen. Es löst sich schwer in kaltem, leicht in heißem Alkohol und in Chloroform; bei 18° erst in 647 Th. Aether. Für die Chloroformlösung ($p = 2$, $t = 22,5^\circ$) fand Hesse $[\alpha]_D = -13,5$. Concentrirte Schwefelsäure färbt es schwach rosa, bei 150° schmutzig rothviolett, eisenoxydhaltige Schwefelsäure färbt sich damit intensiv rosa, und bei 150° schön grün, dann dunkelviolett; mit concentrirter Salpetersäure giebt es orangerothe Lösung; färbt sich mit Eisenchlorid dunkelgrün; geht mit Säuren und Basen Verbindungen ein.

Codamin, $C_{20}H_{23}NO_4$. Zur Reinigung erwärmt man das wie oben erhaltene Codamin mit verdünnter Schwefelsäure, welche das Meconidin zersetzt, und gewinnt jenes durch Zusatz von Ammoniak und Ausschütteln mit Aether. Aus dieser Lösung krystallisirt das Codamin in großen, farblosen, sechsseitigen Prismen, die bei 126° schmelzen. Es löst sich in concentrirter Schwefelsäure farblos, bei 150° schmutzig rothviolett, in eisenoxydhaltiger Schwefelsäure grünlichblau, bei 150°

dunkelviolett, in salpetersäurehaltiger Schwefelsäure schwarz, endlich braungelb, in Salpetersäure schön dunkelgrün; mit Eisenchlorid färbt es sich dunkelgrün. Bildet mit Säuren Salze.

Meconidin, $C_{21}H_{23}NO_4$, bildet eine bräunlichgelbe, amorphe, durchsichtige, geschmacklose Masse, die bei 58° schmilzt, nicht sublimirt, leicht löslich in Weingeist, Aether, Benzol, Chloroform ist; die Lösungen reagiren alkalisch. Mit Säuren zersetzt es sich leicht, seine Lösung in verdünnter Schwefelsäure wird bald rosa, beim Erwärmen purpurroth, mit concentrirter Schwefelsäure giebt es olivengrüne, mit Salpetersäure orangerothe Lösung. Die bitter schmeckenden Salze des Meconidins werden durch Alkalilösung zersetzt, im Ueberschusse der letzteren löst sich die ausgeschiedene Base wieder auf.

Kryptopin, Protopin, Laudanosin, Hydrocotarnin.

Das erste dieser Alkaloide ist 1867 von L. und S. Smith ¹⁾, die übrigen sind 1870 von Hesse ²⁾ im Opium aufgefunden; alle vier sind von Hesse untersucht und in sehr kleinen Mengen in dem Niederschlag enthalten, der bei der von ihm vorgeschlagenen Darstellung des Papaverins gewonnen, hauptsächlich aus Papaverin und Thebain besteht (S. 248).

Kryptopin, $C_{21}H_{23}NO_5$. Die aus Alkohol umkrystallisirte Base bildet kurze Prismen oder Körner, schmilzt bei 217° , ist leicht in Chloroform, schwer in Weingeist, kaum in Benzol, nicht in Aether löslich. Die Lösungen sind optisch inactiv. Mit 20 Th. Salpetersäure von 1,06 spec. Gew. 8 Stunden bei 50 bis 60° erwärmt, verwandelt es sich in salpetersaures Nitro-kryptopin, $C_{21}H_{22}(NO_2)NO_5 \cdot HNO_3$. Die durch Ammoniak in Freiheit gesetzte Base bildet nach dem Lösen in Essigsäure, Entfärben mit Thierkohle und Fällen mit Ammoniak ein blaßgelbes Pulver oder kleine Prismen vom Schmelzpunkte 185° . Concentrirte Salpetersäure färbt das Kryptopin orangeroth, mit concentrirter Schwefelsäure giebt es gelbe, später dunkelviolette, mit eisenoxydhaltiger Schwefelsäure dunkelviolette, beim Erhitzen auf 150° schmutziggroene Lösungen. Mit verdünnten Säuren bildet es etwas bitter, hintennach scharf brennend schmeckende, anfangs gelatinirende, später krystallisirende Salze. Das Nitrokryptopin wird von concentrirter Schwefelsäure mit blutrother Farbe gelöst, welche bald in Violett und Braun übergeht.

Protopin, $C_{20}H_{19}NO_3$, weißes krystallinisches Pulver, schmilzt bei 202° , gleicht in seinen Lösungsverhältnissen, seinem Verhalten gegen concentrirte Säuren sehr dem Kryptopin, aber seine Salze gelatiniren nicht.

Laudanosin, $C_{21}H_{27}NO_4$, bildet farblose Prismen, die bei 89° schmelzen, bei weiterem Erhitzen nicht sublimiren, schwach bitter schmecken, in Wasser unlöslich, in Weingeist, Aether, siedendem Benzol leicht löslich sind. Es ist rechtsdrehend; für die Lösung in Alkohol ($p = 2,79$, $t = 15^\circ$) giebt Hesse $[\alpha]_D = +103,2^\circ$ an. Es verhält sich gegen concentrirte Salpetersäure, auch gegen reine und eisenoxydhaltige Schwefelsäure, wie Lau-

¹⁾ Pharm. Journ. trans. [2], 8, 595, 716.

²⁾ Ann. Chem. Suppl. 8, 261.

danin, seine mit Säuren gebildeten sehr bitter schmeckenden Salze sind aber im Allgemeinen leichter als Laudaninsalze löslich.

Hydrocotarnin, $C_{12}H_{15}NO_3$, enthält 2 At. Wasserstoff mehr als das Cotarnin. Es kann aus letzterem durch Wasserstoffzufuhr, z. B. mittelst Zink und Salzsäure, dargestellt werden. Es bildet große farblose Prismen mit $\frac{1}{2}$ Mol. Krystallwasser, die anfangs bitter, hintennach brennend schmecken, bei 50° schmelzen, bei 57° das Krystallwasser verlieren, bei 100° unter Zersetzung sich langsam verflüchtigen, dabei nach roher Carbonsäure riechende Dämpfe entwickeln. Löst sich leicht in Aether, Weingeist, Chloroform, Benzol. Gegen concentrirte Salpetersäure und Schwefelsäure verhält es sich wie Narcotin (S. 262). Mit verdünnten Säuren bildet es leicht in Wasser und Weingeist lösliche, bitter schmeckende, schwer krystallisirende Salze. Seine Bildung bei Zersetzung des Narcotins s. S. 261.

Von den Bestandtheilen des Opiums sind außer den angeführten Alkaloiden noch Meconin und Meconsäure hervorzuheben.

Meconin (Opianin), $C_{10}H_{10}O_4$, ist 1826 von Dublanc ¹⁾ bemerkt, von Courbe ²⁾ abgetrennt, entsteht auch aus Narcotin (S. 261), nach Matthießen und Foster ³⁾ beim Einwirken von nascentem Wasserstoff auf Opiansäure, oder beim Kochen derselben Säure mit Kalilauge neben Hemipinensäure. Um Meconin aus Opium zu gewinnen, wird nach Anderson die Mutterlauge des Narceins (S. 247) mit $\frac{1}{5}$ Vol. Aether gemischt in Flaschen 24 Stunden hindurch bei 26° unter öfterem Umschütteln hingestellt, dann die Aetherlösung vom braunen Rückstande abgeseigt, dieser noch einige Male mit Aether ausgeschüttelt, endlich von dem Gesamt-Aetherauszuge der Aether abdestillirt. Der danach gebliebene syrupartige Rückstand verwandelt sich auf Wasserzusatz in eine zähe Masse; dieser wird mit Salzsäure das Papaverin entzogen und danach das ungelöst gebliebene Meconin durch Umkrystallisiren aus Wasser und Weingeist unter Anwendung von Thierkohle gereinigt.

Meconin bildet glänzende, weiße, bitter schmeckende, geruchlose, sechsseitige Prismen, die sich in 22 Th. siedendem, 700 Th. kaltem Wasser, leicht in Weingeist und Aether lösen, unter Wasser bei 77° , für sich bei 110° schmelzen, bei vorsichtigem Erhitzen unzerlegt sublimiren. Es wird durch concentrirte Salpetersäure, oder wenn geschmolzen, auch durch salpetrige Säure in Nitromeconin verwandelt, giebt mit concentrirter Schwefelsäure farblose, beim Erwärmen purpurrothe, mit molybdän-saures Natrium enthaltender Schwefelsäure braungelbe, später olivengrün werdende Lösung, und liefert mit Salzsäure oder Jodwasserstoffsäure auf 100° erhitzt unter Austritt von Methyl als Methylchlorür resp. Methyljodür eine Verbindung, die Matthießen und Foster als einfach methylieres normales Meconin, $C_8H_5(CH_3)O_4$, ansehen, während das Meconin des Opiums dann zwei-

fach methylieres normales Meconin, $C_8H_5(CH_3)_2O_4$, sein muß. Ueber die Constitution des Meconins s. oben S. 261.

Meconsäure, $C_7H_4O_7 + 3H_2O$, wurde von Sertürner 1805 im Opium entdeckt und ist später vorzüglich von Robiquet, Liebig und How untersucht worden. Sie wird als Nebenproduct bei der Morphinbereitung nach Gregory's Methode gewonnen. Im wässerigen Opiumauszuge ist die Meconsäure größtentheils mit Basen zu Salzen verbunden, zum kleineren Theile nach Deane und Brady auch frei enthalten. Wird dieser Auszug nun concentrirt und mit Chlorkalkiumlösung und Marmorpulver (kohlen-saurem Calcium) gemischt, so werden die meconsauren Salze mit ersterer, die freie Meconsäure mit letzterer sich zersetzen, und alle Meconsäure scheidet sich als unlösliches meconsaures Calcium ab. Wird 1 Th. des Salzes mit 20 Th. Wasser und 3 Th. Salzsäure mäßig erwärmt, so entsteht eine Lösung, aus der sich beim Erkalten perlmutterglänzende Krystalle von saurem meconsaurem Calcium ausscheiden. Dieses Salz wird wiederholt in gleicher Weise behandelt, bis schließlich fast kalkfreie Meconsäure auskrystallisirt. Diese wird in das Kaliumsalz übergeführt, welches in ähnlicher Weise mittelst Salzsäure (2 bis 3 Th.) und Wasser (16 Th.) in reine Meconsäure verwandelt wird. Man kann das meconsaure Calcium auch mit Oxalsäure zersetzen.

Meconsäure bildet weiße Schuppen oder rhombische Tafeln, ist geruchlos, schmeckt wenig sauer, etwas zusammenziehend, löst sich leicht in heißem Wasser und Weingeist, schwerer in kaltem Wasser und Aether. Versetzt beim Erhitzen erst ihr Krystallwasser, dann bei 220° ein Molekül Kohlen-säure unter Umwandlung in Comensäure, $C_6H_4O_5$; diese verliert weiter über 260° noch ein Molekül Kohlen-säure und wird zu Pyromeconsäure, $C_5H_4O_3$. Sie zerfällt sich auch bei langem Kochen mit Wasser oder verdünnter Salzsäure in Kohlen-säure und Comensäure, wird aber durch nascenten Wasserstoff (wenn in Wasser vertheilt mit Natriumamalgam behandelt) in Hydromeconsäure, $C_7H_{10}O_7$, verwandelt.

Die Meconsäure ist eine zweibasische Oxy-säure, wie es die Formel $C_7H_4O_7 \begin{matrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{---} \\ \diagup \\ \text{(COOH)}_2 \end{matrix}$ zeigt. Der Comensäure kommt die Formel zu: $C_6H_4O_5 \begin{matrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{---} \\ \diagup \\ \text{COOH} \end{matrix}$.

Die kleinste Menge Meconsäure und ihrer Salze ist an der intensivsten blutrothen Färbung zu erkennen, welche ihre Lösungen auf Zusatz einer Eisenoxydsalzlösung annehmen und welche sich von der sehr ähnlichen Färbung einer Schwefelcyan-eisenlösung dadurch unterscheidet, daß sie nicht wie diese auf Zusatz von Goldchlorid verschwindet. Die Meconsäure soll giftig wirken.

Erkennung der Opiumalkaloide. Das Verhalten einiger Opiumalkaloide gegen die wichtigsten Alkaloidreagentien ist in nebenstehender Tabelle angegeben:

¹⁾ Ann. chim. phys. [2], 49, 17.

²⁾ Ann. chim. phys. [2], 49, 44; 50, 337; 59, 148.

³⁾ Ann. Chem. Suppl. 2, 377; 5, 332.

Reagentien	Morphin	Codein	Narcotin	Thebain	Papaverin	Narcein
Phosphormolybdän säure . .	blaßgelber flockiger Niederschlag, in Ammoniak blau löslich	bräunlicher voluminöser Niederschlag nur in concentrirter Lösung	bräunlichgelber flockiger Niederschlag	gelber flockiger Niederschlag	keine Reaction	bräunlichgelber harzig werdender Niederschlag nur in concentrirter Lösung
Phosphorantimon säure . . .	keine Reaction	schmutzig weiße Trübung	blaßgelber flockiger Niederschlag	weißer gallertartiger Niederschlag	weißer käsiger Niederschlag	keine Reaction
Kaliumquecksilberjodid . . .	weißer gallertartiger Niederschlag	weiße käsige Niederschläge			gelblichweißer Niederschlag	weiße Trübung, bald harzige Klumpen
Kaliumwismuthjodid	orange-farbene Niederschläge				schwache Trübungen	
Platinchlorid	gelber käsiger später krystallischer Niederschlag	hellgelbe flockige Niederschläge			weißer Niederschlag	erst allmählig gelber krystallischer Niederschlag
Quecksilberchlorid	keine Reaction	weiße Trübung	keine Reaction	weißer flockiger Niederschlag	weiße Trübung	keine Reaction
Goldchlorid	gelbbräunlicher harzig werdender Niederschlag	fleischfarbiger Niederschlag	blaßgelber flockiger Niederschlag	fleischfarbiger Niederschlag	blaßgelber flockiger Niederschlag	gelbbräunlicher harzig werdender Niederschlag
Jodkaliumjodid	fermesbraune Niederschläge					
Oerbsäure	nur in concentrirten neutralen Salzlösungen weiße Trübungen		weiße flockige Niederschläge		gelblicher Niederschlag	nur in concentrirten Lösungen weiße Trübung

Rhoeadin, $C_{21}H_{21}NO_6$. Dies Alkaloid kommt nach Hesse¹⁾ in allen Theilen der Klatschrose, Papaver rhoeas, auch in den reifen Samenkapseln von Papaver somniferum vor. Im Opium ist es nicht enthalten. Das wässerige Extract der zerkleinerten Klatschrose wird nach dem Eindampfen mit Soda übersättigt und mit Aether ausgeschüttelt, die ätherische Lösung dann mit saurem weinsaurem Natrium. Aus der gelbgefärbten sauren Lösung wird durch Ammoniak ein grauweißer, bald krystallinisch werdender Niederschlag gefällt. Derselbe wird durch heißen Alkohol von färbenden Stoffen und einer dem Thebain ähnlichen Base befreit. Das Rhoeadin wird in Essigsäure gelöst, die Lösung durch Thierkohle entfärbt und die Base durch Eingießen in alkoholisches Ammoniak gefällt.

Das Rhoeadin bildet kleine weiße Prismen, vom Schmelzpunkte 232° , ist fast unlöslich in Wasser, Aether, Alkohol, Benzol, Chloroform, Ammoniak und Alkalien, bei höherer Temperatur sublimirbar. Es ist schwach alkalisch, löst sich in Säuren. Salzsäure oder verdünnte Schwefelsäure verwandeln es in das isomere Rhoegenin. Verdünnte Schwefelsäure bildet anfangs eine harzige farblose Masse, die sich sodann mit purpurrother Farbe löst. Beim Erwärmen nimmt die Färbung zu und beim Erkalten bilden sich braunrothe, im reflectirten Lichte grüne Prismen. Obgleich dieser

Farbstoff nur etwa $\frac{1}{100}$ der Rhoeadinmenge bildet und alles Uebrige in Rhoegenin verwandelt ist, zeigt diese Reaction doch eine sehr große Empfindlichkeit (Verdünnung 1:800 000). Auf Alkalizusatz verschwindet die Färbung, wird aber durch Säuren wieder hervorgerufen.

Concentrirte Schwefelsäure löst das Rhoeadin mit olivengrüner, Salpetersäure mit gelber Farbe.

Da das Rhoeadin in den Lösungen in Säuren so leicht umgewandelt wird, kann man die Salze durch Abdampfen nicht darstellen. Aus den Lösungen kann man indeß das Jodhydrat, das Jodquecksilber- und Platinchlorid-Doppelsalz durch Fällung erhalten.

Das Rhoeadin ist nicht giftig.

Rhoegenin, $C_{21}H_{21}NO_6$, wird aus der oben erwähnten, von dem Farbstoffe durch Thierkohle befreiten Lösung durch Ammoniak gefällt und aus siedendem Alkohol umkrystallisirt. Es bildet kleine weiße Prismen vom Schmelzpunkte 223° , die in kaltem Alkohol und in Aether, auch in Wasser und Ammoniak, schwer löslich sind. Es reagirt alkalisch und bildet mit Säuren bitter schmeckende krystallisirbare Salze:

Drynarcotin, s. Opiumalkaloide.

Papaverin, s. Opiumalkaloide.

Papaverosin, s. Opiumalkaloide.

Paraconiin, s. Coniin.

Paricin, s. Chinaalkaloide.

¹⁾ Ann. Chem. Suppl. 4, 50; 149, 35.

XIV. **Physostigmin** (Eserin), $C_{15}H_{21}N_3O_2$. Dies Alkaloid kommt in der Calabarbohne, der Frucht von *Physostigma venenosum* vor, welche in dem Ursprungslande, Guinea, als heftiges Gift angewendet wird.

Sobst u. Hesse¹⁾ haben das Alkaloid der Calabarbohne nicht in krystallisirtem Zustande erhalten. Dies gelang zuerst Bée²⁾, der an den Krystallen die mydriatischen und torischen Eigenschaften der Calabarbohne constatirte. Da letztere von den Negern in Calabar Esere genannt wird, so bezeichnete Bée das Alkaloid mit dem Namen Eserin.

Nach dem von letzterem angegebenen Verfahren wird die mit 1 Proc. Weinsäure vermischte Calabarbohne auf dem Wasserbade mit dem dreifachen Gewichte 90grädigem Alkohol digerirt. Nach Verjagung des Alkohols aus dem Extracte wird der Rückstand mit etwas Wasser verdünnt und ein unlösliches Harz abfiltrirt. Das Filtrat wird mit Aether ausgeschüttelt, bis dieser sich nicht mehr färbt. Die wässrige Lösung enthält das Eserin als saures weinsaures Salz. Durch Versetzen der Lösung mit doppelt kohlensaurem Natrium, Ausschütteln mit Aether, Verdampfen der ätherischen Lösung und Umkrystallisiren des Rückstandes erhält man das Eserin im Zustande der Reinheit.

Die rhombischen Krystalle schmelzen bei 69°; bei 150° tritt Zerlegung ein. Das Eserin ist wenig löslich in Wasser, leicht in Alkohol, Aether, Chloroform. Mit verdünntem Alkali in Berührung färbt es sich roth. Auch die Salze des Eserins geben diese Reaction, selbst schon durch Einwirkung der Luft. Die rothe Farbe geht bald in Gelb, Grün und Blau über. Wenn man die gefärbte Lösung mit Chloroform behandelt, so nimmt dieses den färbenden Körper auf; mit Aether ist dies nicht der Fall. Diese Reaction ist charakteristisch. Hesse beschreibt das Physostigmin als einen firnigartigen Körper, der bei 45° völlig flüssig wird. Dasselbe ist von stark alkalischer Reaction und wird von unterchlorigsauren Salzen roth gefärbt. Die von Bée beobachteten Krystalle sind nach Hesse alkaloidhaltiges Physosterin.

Das schwefelsaure Physostigmin ist ein zerfließliches Salz, das an der Luft und am Lichte sich rasch färbt. Beständiger ist das in farblosen Nadeln krystallisirende salicylsaure Salz welches in 150 Th. Wasser und 12 Th. Weingeist löslich ist. Mit Podtassium-Quecksilberjodid geben die Salze einen weißen Niederschlag, der in Alkohol und Aether löslich ist. Ein Platindoppelsalz scheint sich nicht zu bilden.

Wirkung. Das Physostigmin wirkt eigenthümlich auf die Iris des Auges, indem es Verkleinerung der Pupille und anhaltende Kurzsichtigkeit bedingt, ferner lähmend auf Gehirn und Rückenmark und reizend auf drüsige Organe. Therapeutisch findet besonders das salicylsaure Salz in der Augenheilkunde Anwendung. Dieses Salz ist in die Deutsche Pharmacopöe aufgenommen worden, wo die maximale Einzelgabe zu 0,001, die maximale Tagesgabe zu 0,003 g normirt ist.

Calabarin wurde von Harnack und Witkowski³⁾ 1876 in reiner Lösung aus den Calabar-

bohnen dargestellt. Die bei der Darstellung des Physostigmins mit Aether ausgeschüttelte Flüssigkeit wird mit Bleiessig und Ammoniac gefällt, das Filtrat zur Trockene verdampft, und aus dem Rückstande wird das Calabarin mit Alkohol ausgezogen. Aus der schwefelsauren Lösung wird die Base durch Phosphorwolframsäure gefällt, der Niederschlag mit Baryt zerlegt. Nach Entfernung des Baryts aus der Lösung durch Kohlensäure hat man die wässrige Lösung der Base, die sich bald röthlich färbt. Das Calabarin ist im Gegenfaze zum Physostigmin in Aether unlöslich, stärker linksdrehend als dieses, zerlegt sich weniger leicht und ruft nicht Lähmung der Nervencentren hervor, sondern Starrkrampf wie Strychnin.

Picroaconitin, f. Aconitin.

XV. **Pilocarpin.** Blyasson gewann im Jahre 1875 aus den von brasilianischen Pflanzen, besonders *Pilocarpus pinnatus* stammenden Zaborandiblättern eine Alkaloidsubstanz, die er Zaborandin nannte. Hardy¹⁾ untersuchte dieselbe genauer und führte den Namen Pilocarpin ein. Nach Gerrard²⁾ ist in den Zaborandiblättern neben dem Pilocarpin noch ein diesem isomeres Alkaloid enthalten, das Zaborin.

Pilocarpin, $C_{11}H_{16}N_2O_2$. Die angegebene Formel scheint nach den Arbeiten von Harnack und Meyer³⁾, sowie Chastain die richtige zu sein, während Böhl, Ringzett und Parodi zu der Formel $C_{23}H_{34}N_4O_4$ gelangen.

Zur Darstellung des Pilocarpins erschöpft man Blätter und Rinde des Zaborandi mit Alkohol von 80°, der im Liter 8 g Salzsäure enthält. Der Extractrückstand wird mit wenig Wasser aufgenommen. Die wässrige Lösung wird mit geringem Ammoniac im Ueberschusse versetzt und mit einer großen Menge Chloroform ausgeschüttelt. Der Rückstand der Chloroformlösung wird in mit Salzsäure angesäuertem Wasser gelöst. Die Lösung wird nach der Filtration wiederum mit Ammoniac und Chloroform behandelt. Die Chloroformlösung wird mit Wasser geschüttelt, dem man tropfenweise soviel Salzsäure zusetzt, daß das Pilocarpin gesättigt wird. Fremde Stoffe bleiben im Chloroform. Aus der wässrigen Lösung erhält man durch Verdunsten das gut krystallisirende salzsaure Salz.

Man kann auch die Zaborandiblätter mit verdünnter Salzsäure (1:100) extrahiren, die Lösung mit essigsaurem Blei fällen und das Filtrat mit Phosphormolybdänsäure versetzen. Das phosphormolybdänsäure Salz wird mit verdünnter Salzsäure gewaschen und bei einer Temperatur unter 100° durch Aetzbarium zerlegt (Böhl⁴⁾).

Nach Bétit kann man das Nitrat gut zur Reinigung durch Umkrystallisation verwenden.

Um aus einem Gemische von Pilocarpin- und Zaborinsalzen die Basen von einander zu trennen, fällt man aus der alkoholischen Lösung die Platinchlorid-Doppelsalze, wäscht diese mit Alkohol aus und löst sie in heißem Wasser. Die beim Erkalten auskrystallisirenden zarten Blättchen werden durch Schwefelwasserstoff zerlegt. Das

¹⁾ Ann. Chem. 129, 115; 141, 82.

²⁾ Bée u. Leven, Journ. de Pharm. [4], 1, 70.

³⁾ Arch. experim. Pathol. 1876, 401.

¹⁾ Bull. soc. chim. [2], 24, 497.

²⁾ Pharm. Journ. trans. [3], 5, 865.

³⁾ Ann. Chem. 204, 67.

⁴⁾ Ver. chem. Ges. 1880, 2401.

Filtrat wird mit Natron übersättigt und mit Aether ausgeschüttelt, welcher das Zaborin fast ohne Pilocarpin auflöst. Letzteres fällt man mit Phosphorwolframsäure und setzt es durch Baryt in Freiheit. (Harnack und Meyer.)

Die Gegenwart von Zaborin zeigt sich durch die physiologische Wirkung, welche dasselbe auf das Frosherz ausübt. Ähnlich wie Atropin bewirken sehr geringe Mengen das Aufhören der Herzbewegung.

Das Pilocarpin ist eine dicke, farblose, etwas hygroskopische Flüssigkeit, welche die Ebene des polarisirten Lichtstrahles nach rechts ablenkt. Der Wärme ausgesetzt, verwandelt es sich in Zaborin. Dasselbe bewirkt Salzsäure; bei Luftzutritt entsteht außerdem etwas Zaborandin, $C_{10}H_{12}N_2O_3$. In diesen Körper wird es durch siedende Salpetersäure gänzlich umgewandelt. Beim Schmelzen mit Kalihydrat entsteht Buttersäure, Mono- und Dimethylamin (Chastain). Das Pilocarpin ist ein einfüßiges tertiäres Diamin. Die Mutterlaugen von der Bereitung des Pilocarpins riechen stark nach Nicotin und liefern bei der Destillation Pyridinbasen.

Zaborin, $C_{11}H_{16}N_2O_2$. In den Mutterlaugen von der Pilocarpinbereitung sind außer dem Zaborin auch Pyridinbasen und harzige Stoffe vorhanden, welche die Reindarstellung dieses Alkaloids erschweren, zumal die Salze desselben nicht krystallisieren. Am besten fällt man es aus alkoholischer Lösung mittelst Platinchlorids. Dabei ist die erste harzartige Fällung zu beseitigen; der zweite Niederschlag enthält wesentlich das Zaborin. Da das Zaborin sich so leicht aus dem Pilocarpin bildet, so ist es nicht ganz sicher, daß es in dem Zaborandi wirklich vorkommt.

Das Zaborin ist löslich in Aether, sehr wenig löslich in Wasser. Es ist eine starke Base, deren Salze amorph und in Wasser sowie in Alkohol leicht löslich sind.

Wirkung und Anwendung. Das Zaborandi wirkt außerordentlich vermehrend auf die Schweißsecretion und die Speichelsecretion. Statt eines Zaborandiaugusses werden jetzt meist Pilocarpinpräparate angewendet. Die Pharm. Germ. hat das salzsaure Pilocarpin, weiße hygroskopische Krystalle von bitterem Geschmacke, in rauchender Salpetersäure mit grünlicher Farbe löslich. Als maximale Einzelgabe wird 0,03 g, als Tagesgabe 0,06 g angegeben. Das Pilocarpin wirkt auf die Pupille myotisch und erweiternd. In größeren Dosen ist es letal. Das salzsaure Pilocarpin wird besonders zu subcutanen Injektionen angewendet bei Erkältungskrankheiten und Rheumatismus, bei Nierenaffectionen, Hautkrankheiten, Augenaffectionen, in der Geburtshülfe und gegen Atropinvergiftung.

XVI. Piperin, $C_{17}H_{19}NO_3$, wurde 1819 von Derstedt¹⁾ aus dem Pfeffer dargestellt. Das Piperin findet sich im schwarzen Pfeffer, den unreifen getrockneten Früchten, und im weißen Pfeffer, den Samen der reifen Beeren von *Piper nigrum*, ferner in *P. longum* und in *P. caudatum*. Nach Landerer kommt es auch in *Schinur mollis*, einer Terebinthacee, nach Stenhouse in *Cubeba Clusii*, dem westafrikanischen schwarzen Pfeffer, vor. Cuzent hat einen dem Piperin ähnlichen

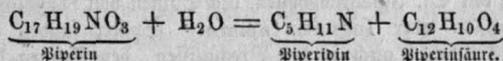
Körper aus den Kawa- oder Avawurzeln (*Piper methysticum*) gewonnen, welcher von ihm Kawaiin, von Goble Methysticin genannt worden ist.

Darstellung. Weißer Pfeffer, der sich besser dazu eignet als der schwarze, wird mit Alkohol von 0,833 spec. Gew. digerirt. Der Verdampfungsrückstand des Extractes wird mit Kalilauge versetzt, welche eine harzartige Substanz löst und unreines Piperin zurückläßt. Dies wird durch Umkrystallisiren aus Weingeist gereinigt (vergl. S. 127).

Nach Cazeneuve u. Caillet²⁾ wird das Pfefferpulver $\frac{1}{4}$ Stunde lang mit Kalkmilch erwärmt. Man verdampft dann zur Trockene und nimmt den Rückstand mit Aether auf. Das aus dieser Lösung gewonnene Piperin wird aus Alkohol umkrystallisirt.

Pfeffer von Sumatra liefert etwa 8 Proc., weißer Pfeffer von Singapor 7, schwarzer ebendaher 9 Proc. Piperin.

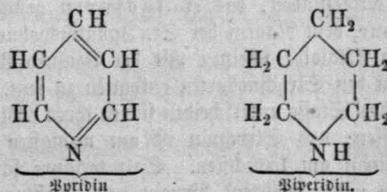
Eigenschaften. Das Piperin krystallisirt in farblosen monoklinischen Prismen vom Schmelzpunkte 128 bis 129,5°. Bei 130° wird es braun und giebt ein brenzliches Del, welches kohlen-saures Ammonium enthält. Es ist unlöslich in kaltem Wasser, wenig löslich in siedendem, leicht löslich in Alkohol, weniger in Aether und in Benzol. Es ist in reinem Zustande fast geschmacklos. Die alkoholische Lösung ist optisch inactiv. Es löst sich nicht in verdünnten Säuren; seine Salze werden durch Wasser zerlegt. Mit concentrirter Schwefelsäure tritt eine blutrothe Färbung auf. Salpetersäure wirkt oxydirend. Mit Natronkalk destillirt liefert das Piperin Piperidin, über 200° Ammoniak. Alkoholische Kalilauge zerlegt es in Piperidin und Piperinsäure:



Umgekehrt ist die Synthese des Piperins ausführbar, wenn man eine Lösung von Piperidin in Benzol mit dem Chlorid der Piperinsäure erwärmt (Kügheimer²⁾).

Unter den Salzen ist das salzsaure ziemlich beständig, wird aber auch durch Wasser zerlegt. Mit Platinchlorid liefert es ein in Alkohol lösliches Doppelsalz in großen orangerothern monoklinen Krystallen.

Piperidin, $C_5H_{11}N$, das vorhin erwähnte Spaltungsproduct des Piperins, ist eine farblose, nach Pfeffer riechende Flüssigkeit vom Siedepunkte 106°. Dieser Körper steht in naher Beziehung zum Pyridin, er ist ein hexahydrirtes Pyridin, welches entstehen kann, indem die doppelten Kohlenstoffbindungen des Pyridins in einfache übergehen:



Durch gelinde Oxydationsmittel, sowie durch Schwefelsäure bei 300°, kann das Piperidin in Pyridin überge-

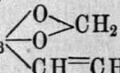
¹⁾ Schweigg. Journ. 29, 80.

²⁾ Bull. soc. chim. 1877, 290.

²⁾ Ber. chem. Ges. 1882 1390.

führt werden und umgekehrt durch Wasserstoffzufuhr das letztere in jenes.

Da auch die Constitution der Piperinsäure festgestellt

worden ist zu C_6H_3  $CH=CH-CH=CH-CO_2H$,
so ist die Constitution des Piperins aufgeklärt.

Das Piperin wurde medicinisch zeitweise als Chinin-
surrogat angewendet. Es wird als Mittel gegen Inter-
mittens wohl noch in Dosen von 0,4 bis 0,5 g gebraucht.
In den deutschen Arzneischatz ist es nicht aufgenommen.

Der Pfeffer (*πεπερι μελαν* des Dioskorides)
ist eines der am längsten bekannten Gewürze.

Protochinamin, f. Chinaalkaloide.

Protopin, f. Opiumalkaloide.

Pseudoaconitin, f. Aconitin.

Pseudojervin, f. Veratrumalkaloide.

Pseudomorphin, f. Opiumalkaloide.

Rhoeadin, f. Opiumalkaloide.

Rhoegenin, f. Opiumalkaloide.

Rubijervin, f. Veratrumalkaloide.

Sabadillin, f. Veratrumalkaloide.

XVII. Strychnosalkaloide. Pelletier und Ca-
ventou entdeckten im Jahre 1818 das Strychnin
in den St. Ignatiusbohnen, den Samen von *Strychnos*
Ignatii oder *Ingnatia amara*. Später fanden sie
das Alkaloid auch in den Brechnüssen, den Samen der
auf der Küste von Koromandel, in Ceylon und Ostindien
vorkommenden *Strychnos nux vomica*, ferner in der
von dem gleichen Baume abstammenden sogenannten
falschen Angusturarinde, im Schlangenhölze, der Wurzel
der auf den Molukken und den Sunda-Inseln wachsenden
Strychnos colubrina, auch in der Wurzelrinde der in
den gleichen Gegenden wachsenden *Strychnos Tienté*
und dem daraus bereiteten Pfeilgifte, dem *Upas Radja*.
Zugleich mit dem Strychnin kommt fast immer ein an-
deres giftiges Alkaloid, das Brucin, vor, dessen Name
von *Brucea antidysenterica*, der falschen Angustura,
abgeleitet ist. Letztere Pflanze enthält fast ausschließlich
Brucin.

Desnoix hat in den Strychnosarten noch ein drittes
Alkaloid aufgefunden, das er *Igasurin* genannt hat
von *Igasur*, dem Namen der St. Ignatiusbohne.

Diese Alkaloide scheinen mit der *Igasursäure* ver-
bunden in den Strychnosarten enthalten zu sein.

Die drei Stoffe unterscheiden sich in ihren Löslichkeits-
verhältnissen; das Strychnin ist am wenigsten löslich,
das *Igasurin* am löslichsten. Salpetersäure färbt das
Strychnin nicht, während Brucin und *Igasurin* davon
roth gefärbt werden. Die Lösungen der letzteren werden
von Chlor gefärbt, Strychnin wird davon weiß gefällt.

Strychnin, $C_{21}H_{22}N_2O_2$.

Darstellung. Pelletier und Caventou¹⁾ be-
handelten die geraspelten und gepulverten St. Ignatiusb-
bohnen zunächst mit Aether, um Fettstoffe zu entfernen,
sodann mit siedendem Alkohol. Das alkoholische Extract
ist eine sehr bittere Masse, aus der nach dem Verdampfen
mittelfst Kalihydrats das Strychnin gefällt wird.

Um aus dem Schlangenhölze und den Brechnüssen
das Strychnin zu gewinnen, verfahren Pelletier und
Caventou so, daß die zerkleinerten Stoffe mit Alkohol
extrahirt wurden. Aus den alkoholischen Extracten wird
der Alkohol abdestillirt und der Rückstand in Wasser
gelöst. Aus der Lösung werden mittelst Bleiessig fär-
bende Stoffe gefällt. Ein Theil der letzteren, der mit
dem überschüssigen essigsauren Blei in Lösung bleibt,
wird beim Fällen des Bleies durch Schwefelwasserstoff
ausgeschieden. Die filtrirte Lösung wird mit Magnesia
zum Kochen erhitzt. Aus dem Niederschlage wird das
Strychnin von der Magnesia durch siedenden Alkohol
geschieden. Aus der alkoholischen Lösung krystallisirt das
Strychnin, während die Mutterlaugen Brucin liefern.

*Henry*²⁾ behandelt die pulverisirte Brechnuß wieder-
holt mit siedendem Wasser. Die zur Syrupdicke ein-
gedampften Lösungen werden mit Kalk versetzt (etwa
125 g auf 1 kg Brechnuß). Aus dem ausgewaschenen
Niederschlage extrahirt 90 grädiger Alkohol das Strych-
nin, Brucin und etwas Farbstoff. Man dampft die
Lösung ein, bis sich Strychninkrystalle ausscheiden. Das
Strychnin wird zweckmäßig in das salpetersaure Salz
verwandelt und dieses umkrystallisirt. Auf diese Weise
wird es leicht von dem etwa vorhandenen sehr löslichen
salpetersauren Brucin getrennt.

Das Strychnin krystallisirt bei freiwilligem Ver-
dunsten der alkoholischen Lösung in kleinen, vierseitigen,
durch eine vierseitige Pyramide zugespizten, orthorhomb-
förmigen Prismen. Bei raschem Verdampfen der Lösung
stellt es ein körniges Pulver dar. Das specifische Ge-
wicht der Krystalle ist 1,359 bei 18° (*Clarke*). Der
Schmelzpunkt liegt bei 284°, doch beginnt dabei eine
Zersetzung, die bei 300° völlige Verkohlung bewirkt.

Das Strychnin ist farb- und geruchlos und von er-
staunlich bitterem Geschmacke, der noch bei einer Ver-
dünnung von $\frac{1}{600000}$ merklich ist. Es löst sich in
6677 Th. Wasser von 10°, in 2500 Th. bei Siedehitze.
100 Th. Benzol lösen 0,607, 100 Alkohol von 95°
0,936, 100 Aether 0,08, 100 Amylalkohol 0,55 Th.
(*Dragendorff*). Auch flüchtige Oele lösen das
Strychnin, fette Oele dagegen nicht merklich. Chloro-
form löst nach *Pettenkofer* 20 Proc. Strychnin.

Die alkoholische Lösung dreht die Ebene des polaris-
irten Lichtes stark nach links. Nach *Boucharlat* ist
 $[\alpha]_D = -132,08$ bis $136,78^\circ$. Das Rotationsvermögen
ändert sich sehr mit der Natur des Lösungsmittels. Für
die Lösung in Amylalkohol ist dasselbe fast das doppelte,
als für die weingeistige oder Chloroformlösung (*Hoortz-
weg*).

Durch Einwirkung von Chlor auf Strychninsalz-
lösungen entstehen Substitutionsproducte. Wenn man

¹⁾ Ann. chim. phys. [2], 10, 142; 26, 44; *Pelletier*,
Ann. chim. phys. [2], 63, 165; *Journ. Pharm.*
[2], 24, 154.

²⁾ *Journ. Pharm. Chem.* 8, 401; 16, 752.

Strychnin und Salpetersäure zum Sieden erhitzt, so bildet sich unter Kohlenäureentwicklung Kafostrychnin , ein gelber Nitrokörper, $\text{C}_{21}\text{H}_{22}(\text{NO}_2)_3\text{N}_2\text{O}_4$. Bei der Einwirkung heißer Salpetersäure auf eine alkoholische Lösung von Strychnin aber entsteht Dinitrostrychnin , ferner eine krystallisirbare Säure von der Formel $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_{15}$, welche rothe amorphe Salze liefert.

Wenn Strychnin mit Barytwasser auf 135 bis 140° erhitzt wird, so entsteht Dihydrostrychnin, $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$, und Trihydrostrychnin, $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$.

Bei vorsichtigem Erhitzen von Strychnin mit festem Kalihydrat bildet sich eine rothe Masse. Der in Wasser lösliche Theil läßt auf Zusatz von Säure unter Auftreten eines widerlichen Geruches gelbe Flocken eines in Alkali löslichen, in Wasser, Alkohol und Aether unlöslichen Körpers fallen. Beim Schmelzen von Strychnin mit der zehnfachen Menge Alkali erhielt Goldschmied¹⁾ Indol.

Gelbes Schwefelammonium bewirkt in einer alkoholischen Lösung von Strychnin die Abscheidung orangerother langer Nadeln, unlöslich in Wasser, Alkohol und Aether, die ein Strychninpolythylhydrat, $2(\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2) \cdot \text{H}_2\text{S}_6$, sind (E. Schmidt; A. W. Hofmann).

Bei der Destillation des Strychnins mit Zinkstaub entstehen ölige Producte, aus welchen Siccilone und Maganini einen Körper von der Zusammensetzung des Lutidins, $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}$, isolirt haben, die aber noch nicht genügend erforscht worden sind.

Reactionen. Die charakteristischste Reaction des Strychnins ist die schöne blaue Färbung, die beim Zusammenreiben einer kleinen Menge desselben mit einer Spur Bleisuperoxyd und auf Zusatz eines Tropfens Schwefelsäure, die $\frac{1}{100}$ Salpetersäure enthält, auftritt. Die blaue Farbe geht durch Violett und Roth in Gelbgrün über (Marchand). Nach Otto wird das Bleisuperoxyd vortheilhaft durch saures chromsaures Kalium ersetzt. Wenzell²⁾ empfiehlt eine Lösung von 1 Th. übermangansaurem Kalium in 200 Th. Schwefelsäure.

Auch Ferridicyantalkium (Davy³⁾, Braunstein (Erdmann⁴⁾, Nitroprussidnatrium (Horsley⁵⁾) und Ceroryduloxyd (Sonnenschein⁶⁾) wirken ähnlich. Letzteres Reagens soll noch $\frac{1}{1000}$ mg Strychnin durch Blaufärbung, die nur sehr langsam in Kirschroth übergeht, anzeigen.

Nach Selmi⁷⁾ färbt sich Strychnin mit einer Lösung von Jodsäure in Schwefelsäure gelb, dann ziegelroth und violettroth.

Die fixen Alkalien und Ammoniak fällen das Strychnin aus seinen Salzlösungen krystallinisch. Der in verdünnten Lösungen durch Ammoniak hervorgebrachte Niederschlag löst sich im Ueberschusse des Fällungsmittels und scheidet sich nach einiger Zeit in Nadeln wieder ab. Eine Lösung von Jod in Jodkalium oder Alkohol ruft in Strychninsalzlösungen eine kermesbraune Fällung her-

vor, nach Bauer¹⁾ noch bei einer Verdünnung von 1:15000.

Platinchlorid erzeugt einen hellgelben, schwer löslichen Niederschlag. Kaliumquecksilberjodid fällt weiß, noch bei einer Verdünnung von 1:150000, Phosphormolybdänsäure gelblichweiß, noch bei 1:14000 Verdünnung (Dragendorff).

Um das Strychnin und Brucin in der Brechnuß quantitativ zu bestimmen, verfährt man nach Dragendorff²⁾ folgendermaßen: Die Substanz wird dreimal mit 8 Th. verdünnter Schwefelsäure (1:80) behandelt. Die vereinigten Auszüge werden mit Magnesia neutralisirt und zur Syrupsconsistenz eingedampft. Man erwärmt dann mit 90 grädigem, darauf mit 65 grädigem Alkohol. Die alkoholische Lösung wird mit verdünnter Schwefelsäure (1:20) neutralisirt und mit Benzol ausgeschüttelt. Man übersättigt dann mit Magnesia, behandelt wiederum mit Benzol, verdampft die Benzollösung und wägt den Rückstand.

Brucin, $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4 + 4\text{H}_2\text{O}$.

Darstellung. Nach Pelletier und Caventou wird das Pulver der falschen Angusturarinde (Strychnos nux vomica) mittelst Aethers von fetten Stoffen befreit, dann mit starkem Alkohol erschöpft. Aus der Lösung wird der Alkohol abdestillirt, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und die filtrirte Lösung mit essigsaurem Blei gefällt, welches eine große Menge färbender Stoffe abscheidet. Nach Behandlung der Lösung mit Schwefelwasserstoff und Filtration wird dieselbe mit Magnesia versetzt, aufgekocht, heiß filtrirt und eingedampft. Das ausgeschiedene unreine Brucin wird in das oxalsaure Salz verwandelt und dieses mit absolutem Alkohol gewaschen. Das nun farblose Salz wird in Wasser gelöst, mit Kalk oder Magnesia zerlegt, und der Niederschlag mit Alkohol extrahirt. Aus der alkoholischen Lösung krystallisirt beim Eindampfen farbloses Brucin.

Gewöhnlich wird das Brucin aus den Mutterlaugen der Strychninlösung gewonnen. Dieselben werden stark eingedampft, mit Schwefelsäure angesäuert und sich selbst überlassen. Allmählig krystallisirt schwefelsaures Brucin aus. Nach der Reinigung desselben wird daraus das Brucin durch Ammoniak abgeschieden.

Das Brucin krystallisirt aus wässriger Lösung in farblosen schrägen Prismen oder flachen, der Borssäure ähnlichen Krystallen. Die rhombischen Prismen enthalten 4 Mol. Krystallwasser. Sie verwittern an der Luft und verlieren das Wasser völlig bei 130°. Aus Benzol, absolutem Alkohol, Amylalkohol fällt das Brucin amorph.

Es sublimirt bei vorsichtigem Erhitzen; schmilzt im Krystallwasser bei 105°, wird bei 130° wasserfrei und schmilzt dann bei 178°.

Es ist wenig löslich in kaltem Wasser, indessen löslicher als Strychnin, leicht löslich in Alkohol und in Chloroform, unlöslich in Aether. Es schmeckt stark und anhaltend bitter.

1) Ber. chem. Ges. 15, 1977.

2) Zeitschr. f. anal. Chem. 71, 226.

3) Ann. Chem. 88, 402.

4) Ann. Chem. 120, 188.

5) Zeitschr. f. anal. Chem. 1, 515.

6) Zeitschr. f. anal. Chem. 9, 494.

7) Ber. chem. Ges. 1878, 1692.

1) Arch. Pharm. 205, 289.

2) Zeitschr. f. anal. Chem. 866, 27.

Das Brucin zeigt Linksdrehung. In alkoholischer Lösung ist nach Bouchardat $[\alpha]_D = -61,27^\circ$; für das entwässerte Alkaloid nach Dudemans -85° . Für die Chloroformlösung ist das Drehungsvermögen für saure Lösungen kleiner. Säuren lösen das Brucin und geben gut krystallisirende Salze.

Salpetersäure giebt mit Brucin eine charakteristische Farbenreaction. Die Färbung ist anfangs scharlach- bis blutroth, geht sodann in Gelbroth und endlich in Gelb über. Zinnchlorür und Schwefelammonium färben die gelbe Flüssigkeit schön rothviolett. Die Rothfärbung durch Salpetersäure tritt am schönsten bei Gegenwart von concentrirter Schwefelsäure ein. Noch 0,01 mg Brucin in $\frac{1}{2}$ ccm Schwefelsäure kann auf diese Weise erkannt werden. Auch durch andere Oxydationsmittel wird Rothfärbung hervorgerufen. Beim Erwärmen von Brucinlösung mit einer sauren Lösung von salpetersaurem Quecksilberoxydul wird dieselbe dauernd carminroth gefärbt.

Chlor färbt Brucinlösungen gelb, gelbroth, blutroth, dann wieder gelb, worauf sich gelbe Flocken ausscheiden. Bromwasser bewirkt einen harzigen Niederschlag, und aus der Lösung wird durch Ammoniak Brombrucin, $C_{23}H_{25}BrN_2O_4$, gefällt. Dieser Körper färbt sich mit Salpetersäure nicht roth. Durch die Einwirkung von Jod bilden sich zwei amorphe Jodverbindungen. Durch Zusatz von concentrirter Salpetersäure zu einer heißen alkoholischen Brucinlösung entsteht zinnoberrothes Dinrotrobrucin, beim Erwärmen von wasserfreiem Brucin mit Salpetersäure orangegelbes Kakothelin, $C_{20}H_{20}(NO_2)_2N_2O_5$.

Wirkung und Anwendung. Strychnin gehört zu den heftigsten tetanischen Giften. Die Hauptwirkung tritt ein, sobald es ins Blut gelangt ist; die Krämpfe gehen vom Rückenmark aus. Dosen von 0,2 bis 0,3 g sind für den Menschen schon letal, bei subcutaner Injection sogar schon Dosen von 0,01 bis 0,02 g. Gegengifte sind Chinin, Bromkalium, Chloralhydrat, Chloroform, Morphin salze. Strychnin und seine Salze, besonders das Nitrat, finden erfolgreiche Anwendung gegen Lähmungen, besonders der Extremitäten, auch Nervenlähmungen, überhaupt Nervenkrankheiten, ferner Magen- und Darmkrankheiten. Brucin wirkt ähnlich wie Strychnin, doch ist die Intensität der Wirkung etwa zehnmal geringer als bei diesem.

Tarconin, s. Opiumalkaloide.

Tarnin, s. Opiumalkaloide.

Thallin, s. Kainin.

Thebain, s. Opiumalkaloide.

Thein, s. Caffein.

XVIII. Theobromin, $C_7H_8N_4O_2$, wurde im Jahre 1842 von Wostkresensky ¹⁾ aus den Samen des Cacaostrauches, Theobroma Cacao, dargestellt.

Darstellung. Der wässrige Auszug des Cacaos enthält das Alkaloid, Aepfelsäure, saure äpfelsaure Salze

und Farbstoff. Man fällt denselben mit basisch essigsaurem Blei. Nachdem aus der Lösung das überschüssige Blei durch Schwefelwasserstoff entfernt worden ist, verdampft man das Filtrat zur Trockene. Siedender Alkohol entzieht dem Rückstande das Theobromin, welches beim Erkalten auskrystallisirt und durch Umkrystallisation gereinigt wird.

Um den Theobromingehalt des Cacaos quantitativ zu bestimmen, wird nach Wolfram ¹⁾ der wässrige Auszug mit basisch essigsaurem Blei gefällt. Das Filtrat wird mit Natronhydrat versetzt und concentrirt. Man setzt dann Schwefelsäure zu, filtrirt und fügt dem Filtrate phosphorwolframsaures Natrium hinzu. Nach einigen Stunden filtrirt man den entstandenen Niederschlag ab, wäscht denselben mit 6- bis 8 procentiger Schwefelsäure aus und zersetzt denselben mit Barytwasser. Aus der Lösung fällt man überschüssigen Baryt mit Schwefelsäure und diese durch kohlensaures Baryum. Dann verdampft man das Filtrat und wägt den Rückstand, der beim Verbrennen keine Asche hinterlassen darf.

3. Bell ²⁾, der noch ein anderes Alkaloid (Thein?) im Cacao gefunden hat, extrahirt dieses und Fett zunächst mit Benzol. Der so behandelte Cacao wird mit gebrannter Magnesia, Sand und Wasser zum Brei angerieben, getrocknet und mit starkem Alkohol behandelt. Die alkoholischen Auszüge hinterlassen beim Verdampfen das Theobromin.

Die Cacaobohnen enthalten nach Wolfram 1,34 bis 1,66 Proc. Theobromin; die Cacaoshalen nach Dragendorff 0,3 Proc.

Eigenschaften. Das Theobromin ist eine schwache, krystallisirbare Base, die bei 250° sich dunkel färbt, dann unter Zurücklassung von Kohle ein krystallinisches Sublimat liefert. Nach Keller sublimirt dieselbe unzersezt bei 290 bis 295° .

1 Th. Theobromin löst sich bei 17° in 1600 Th., bei 100° in 148,5 Th. Wasser (Dragendorff). Noch weniger löslich ist dasselbe in Alkohol und in Aether. Beim Erhitzen mit Barytwasser löst es sich ohne Ammoniakentwicklung. Wird Theobromin mit Bleisuperoxyd und Schwefelsäure erhitzt, so entweicht Kohlen säure, das Filtrat entwickelt auf Kalizusatz Ammoniak, scheidet aus Schwefelwasserstoff Schwefel ab, färbt die Haut purpurroth und Magnesia blau. Ein Ueberschuss von Magnesia bringt die blaue Farbe wieder zum Verschwinden. In der Wärme entwickelt Magnesia Ammoniak, und aus dem Rückstande der zur Trockene verdampften Flüssigkeit zieht Alkohol einen schwach sauer reagirenden krystallisirenden Körper aus (Glaesson?). Mit Chlor oder Chlorwasser behandelt, giebt das Theobromin eine gelbliche Flüssigkeit, die durch Eisenoxydulsalze bei Gegenwart von Ammoniak blau wird und dann die Haut purpurroth färbt. Das Chlor veranlaßt die Bildung von Amalinsäure (Tetramethylalloxantin, $C_8(CH_3)_4N_4O_7$), welche die Rothfärbung der Haut bewirkt, ferner von Methylharnstoff, Methylalloxan und Methylparabansäure.

¹⁾ Zeitschr. f. analyt. Chem. 18, 346.

²⁾ Bell, Analyse und Verfälschung der Nahrungsmittel, deutsche Ausgabe, Berlin 1882, 92.

³⁾ Ann. Chem. 61, 335.

¹⁾ Ann. Chem. 41, 125.

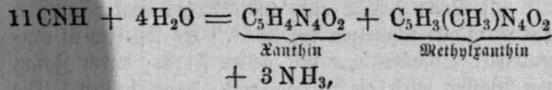
Ein Gemisch von chlorsaurem Kalium und Salzsäure verwandelt das Theobromin in Apotheobromin und Methylalloxan.

Die ammoniakalische Lösung des Theobromins giebt nach längerem Kochen mit salpetersaurem Silber einen Niederschlag, welcher ein Silbersubstitutionsproduct des Theobromins ist. Wenn dieses, $C_7H_7AgN_4O_2$, mit Jodmethyl behandelt wird, so entsteht Methyltheobromin, welcher Körper identisch mit Caffein ist.

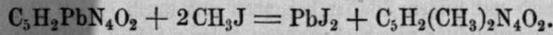
Das Theobromin ist eine schwache Base, bildet freilich krystallisirbare Salze, die aber schon durch Einwirkung von Wasser zum Theil wieder zerlegt werden.

Die salpetersaure Lösung giebt mit salpetersaurem Silber ein schwer lösliches in glänzenden Nadeln krystallisirendes Doppelsalz. Diese Reaction kann zum Nachweis des Theobromins dienen.

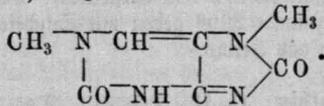
Synthese des Theobromins. Das Theobromin ist ein dimethylirtes Xanthin. Da das Xanthin nach Gautier sich durch Einwirkung der Wärme auf ein Gemisch von Blausäure, Wasser und Essigsäure bildet:



so ist die vollständige Synthese des Theobromins durchführbar. E. Fischer hat das Xanthin in die Bleiverbindung übergeführt, die, mit Jodmethyl auf 100° erwärmt, Dimethylxanthin liefert:



Demnach findet die Constitution des Theobromins ihren Ausdruck durch die Formel:



Da das Xanthin in manchen Guanosorten vorkommt, so ist die Möglichkeit vorhanden, das Theobromin, den wirksamsten Bestandtheil des Cacaos, aus Guano darzustellen.

Tropicin, f. Atropin.

Tropin, f. Atropin.

Tropidin, f. Atropin.

Veratralbin, f. Veratrumalkaloide.

Verin, f. Veratrumalkaloide.

XIX. Veratrumalkaloide. In den Sabadillfamen (*Sabadilla officinalis*) wurde 1818 von Meißner¹⁾ ein Alkaloid entdeckt, das er Veratrin nannte. Dasselbe Alkaloid glaubten Pelletier und Caventou²⁾ in den Wurzeln von *Veratrum album*, der weißen Nieswurz, gefunden zu haben. Neuere Untersuchungen, besonders von Schmidt und Köppen³⁾, sowie Wei-

gelin¹⁾ (1872), ferner von Wright und Luff²⁾ (1878) haben gezeigt, daß die verschiedenen Veratrum- und Sabadillaarten verschiedene Alkaloide enthalten, und daß das alte Veratrin (auch das officinelle) ein Gemisch von zwei isomeren Basen ist.

1. Alkaloide aus den Sabadillfamen.

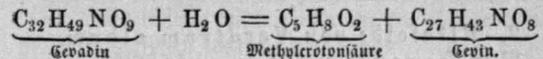
Cevadin (krystallisirtes Veratrin), $C_{32}H_{49}NO_9$.

Darstellung. Man behandelt 100 Th. grob gepulverter Samen mit 1 Th. Weinsäure und Alkohol in der Wärme. Die alkoholische Lösung wird concentrirt und mit Wasser versetzt, wodurch ein Harz ausfällt. Dann fällt man mit Natron und schüttelt mit Aether. Die ätherische Lösung wird mit Weinsäure behandelt. Die wässrige saure Lösung wird wieder mit Natron gefällt und mit Aether extrahirt. Nach Zusatz von etwas Ligroin zur Aetherlösung läßt man diese freiwillig verdunsten. Es bildet sich eine syropöse Masse, aus der sich Krystalle ausscheiden. Letztere werden aus Alkohol umkrystallisirt und bilden das Cevadin, während der Syrup fast ausschließlich aus Veratrin besteht.

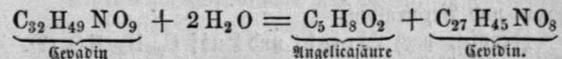
Eigenschaften. Das Cevadin krystallisirt in farblosen rhombischen Prismen vom Schmelzpunkte 205°, fast unlöslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol und in Aether. Nach dem Schmelzen krystallisirt das Cevadin nicht wieder. Es löst sich in Säuren und wird aus diesen Lösungen durch Ammoniak nur theilweise wieder gefällt. Der Niederschlag löst sich allmählig in kaltem Wasser, und diese Lösung hinterläßt beim Verdampfen im Vacuum eine amorphe Masse, sogenanntes lösliches Veratrin. Das Cevadin ist optisch inactiv. Mit concentrirter Salzsäure giebt es eine tiefviolette Färbung, die beim Sieden in lebhaftes Roth übergeht. Mit Schwefelsäure entsteht eine gelbe, dann carminrothe Färbung. Wenn ein Gemisch von Cevadin und Zucker mit einem Tropfen Schwefelsäure versetzt wird, so tritt nach einiger Zeit auf Zusatz von Wasser eine dunkelgrüne, dann dunkelblaue Färbung auf. Mit alkoholischer Kalilauge erhitzt, spaltet sich das Cevadin in Cevin und Methylcrotonsäure.

Die Salze sind amorph, ausgenommen die Doppelverbindungen mit Goldchlorid und Quecksilberchlorid.

Das Cevin, $C_{27}H_{43}NO_8$, entsteht, wie erwähnt, aus dem Cevadin durch hydrolytische Behandlung:



Es ist eine gelbliche amorphe Masse vom Schmelzpunkte 145°. Nach Bosetti³⁾ zerlegt sich das Cevadin mit Barytwasser in Angelicasäure und Cevidin:



Letzteres ist ein gelbliches amorphes Pulver vom Schmelzpunkte 182 bis 185°.

Veratrin, $C_{37}H_{53}NO_{11}$. Der bei der Bereitung des Cevadins erhaltene Syrup wird mit Aether be-

¹⁾ Schweigger's Journ. 25, 377.

²⁾ Ann. Chim. Phys. [2], 14, 69; 24, 163.

³⁾ Ber. chem. Ges. 9, 1876, 1115.

¹⁾ Weigelin, Die Alkaloide des Sabadillfamen. Dorpat 1871.

²⁾ Journ. chem. Soc. 35, 387, 405.

³⁾ Bull. soc. chim. 40, 246.

handelt, welcher das Veratrin löst und das Cevadillin zurückläßt. Jenes wird durch Umwandlung in das Sulfat, Fälln und Lösen in Aether gereinigt.

Das Veratrin ist amorph; es schmilzt bei 180°. Mit alkalischer Kalilösung zerfällt es in Veratrin säure und Verin.

Schwefelsäure färbt gelb, dann roth. Die Salze sind krystallisirbar.

Verin, $C_{28}H_{45}NO_8$, entsteht aus dem Veratrin nach folgender Gleichung:



Es bildet einen gelblichen Firniß, der bei 130° flüßig ist, und giebt amorphe Salze. Die Veratrin säure ist eine Dimethylprotocatechusäure.

Cevadillin, $C_{34}H_{35}NO_8$, wird aus den von der Darstellung des Cevadins bleibenden dicklichen Mutterlaugen bereitet. Nach Beseitigung des Veratrins vermittelst Aethers löst man den Rückstand in Weinsäure, fällt durch Soda und behandelt mit Aether, welcher fremde Substanzen auflöst und das Cevadillin zurückläßt.

Dasselbe ist ein unkrystallisirbarer Firniß, unlöslich in Aether, schwer löslich in heißem Benzol, leicht löslich in Amylalkohol. Durch Kochen mit alkoholischer Kalilauge scheint sich Methylenacetonsäure und eine neue, Cevillin genannte, Base zu bilden (Wright und Luff).

Sabadillin, $C_{20}H_{26}N_2O_5$ (?), soll nach Couerbe¹⁾ (1834) neben dem Veratrin im Sabadill samen vorkommen. Er erhielt es aus seinem rohen Veratrin durch Auskochen mit Wasser, welches beim Erkalten zuerst Krystalle von Sabadillin, dann eine amorphe Base, Sabadillinhydrat oder „Résinogomme de sabadilline“ auschied. Das Sabadillin bildet weiße Nadeln von alkalischer Reaction, die bei 180° 2 Mol. Krystallwasser verlieren und bei 200° schmelzen, unlöslich in Aether, leicht löslich in Weingeist und in heißem Wasser sind.

Weigelin²⁾ bezeichnet mit Sabadillin eine Base von der Zusammen setzung $C_{41}H_{66}N_2O_{13}$, mit Sabatrin eine amorphe Base, $C_{26}H_{45}NO_3$, Wright und Luff³⁾ halten diese Körper, sowie Couerbe's Sabadillin für Gemenge von Zer setzungsproducten.

2. Alkaloide von Veratrum album.

Nach Simon⁴⁾ enthält die weiße Nießwurz vornehmlich Jervin, außerdem in geringerer Menge drei andere Alkaloide, die auf das Geruchsorgan keine Wirkung ausüben. Diese sind das Pseudojervin, das Rubijervin und Veratralbin.

Jervin, nach Wright und Luff $C_{26}H_{37}NO_3$ (?). Die weiße Nießwurz wird mit Alkohol und Weinsäure extrahirt. Man verdampft die Auszüge zur Trockene und nimmt mit Wasser auf, welches harzige Stoffe ungelöst läßt. Die wässrige Lösung wird mit Soda ver-

setzt und mit Aether ausgeschüttelt. Der Aether löst mit Ausnahme des Pseudojervins die Alkaloide auf. Beim langsamen Verdunsten der Lösung scheiden sich erst Krystalle des Jervins aus, dann das Rubijervin, dann das Veratralbin. Durch diese fractionirte Krystallisation ist eine völlige Trennung der Alkaloide nicht gut zu bewirken. Zur Reindarstellung des Jervins trennt man dieses durch Umwandlung in das schwer lösliche schwefelsaure Salz von den Begleitern.

Eigenschaften. Das Jervin krystallisirt; es schmilzt unter Bräunung bei 251 bis 257°. Es ist fast unlöslich in Wasser, wenig löslich in Aether, löslich in Alkohol.

Concentrirte Schwefelsäure löst es mit gelber Farbe, die alsbald in Grün übergeht. Alkoholische Kalilauge greift das Jervin nicht an. Dasselbe giebt mit Säuren sehr wenig lösliche Salze.

Rubijervin ist dem Jervin isomer. Es wird nach Auscheidung des schwefelsauren Jervins aus der Flüssigkeit mit Soda gefällt und aus Alkohol umkrystallisirt. Die Krystalle schmelzen bei 236°. Es löst sich in concentrirter Schwefelsäure mit gelber Farbe; durch Zusatz von Wasser wird die Lösung roth, dann braun. Die krystallisirbaren Salze sind in Wasser leicht löslich.

Pseudojervin, $C_{29}H_{43}NO_7$ (?). Der oben erwähnte in Aether unlösliche Theil des Niederschlages wird mit heißem Wasser behandelt und durch Zusatz von Schwefelsäure von vorhandenem Jervin befreit. Durch Umwandlung der Base in das wenig lösliche salzsaure Salz kann man dieselbe rein darstellen. Die Krystalle vom Schmelzpunkte 299° geben mit Schwefelsäure eine Färbung wie das Jervin.

Veratralbin, $C_{28}H_{43}NO_5$ (?). Das, wie oben angegeben, dargestellte unreine Veratralbin wird mit sehr verdünnter Schwefelsäure erwärmt. Beim Erkalten scheidet sich schwefelsaures Jervin aus. Der aus dem Filtrat durch Soda gefällte Niederschlag wird in heißem Alkohol gelöst. Es scheidet sich allmählig etwas Pseudojervin aus, während das Veratralbin in Lösung bleibt. Dasselbe ist unkrystallisirbar. Es giebt mit Schwefelsäure dieselbe Färbung wie das Cevadin und eine schön grüne Fluorescenz.

3. In den Wurzeln von Veratrum viride hat Wright¹⁾ Jervin, Pseudojervin, Cevadin, wenig Rubijervin und Spuren von Veratralbin und Veratrin aufgefunden.

Weißer und grüner Nießwurz (Helleborus) waren bereits im Alterthume und Mittelalter wichtige Arzneipflanzen.

Das Veratrin übt auf die äußere Haut des Menschen eine reizende, das Gefühl von Wärme hervorbringende Wirkung, auf die Schleimhäute eine heftig entzündende. Wenn eine Spur davon auf die Nasenschleimhaut gelangt, so entsteht anhaltendes Niesen und Niesen. Bei innerlichem Gebrauche tritt Schwächerwerden des Pulses und Herabsetzung der Muskelregbarkeit ein. Zur therape-

¹⁾ Ann. chim. phys. [2], 52, 363.

²⁾ Weigelin, Untersuchungen über die Alkaloide des Sabadill samen. Dorpat 1871.

³⁾ Journ. chem. Soc. 33, 338.

⁴⁾ Ann. Chem. 24, 214.

¹⁾ Journ. chem. Soc. 35, 421.

peutischen Anwendung dient in der Regel das freie Alkaloid. Es wird besonders in Salbenform gegen schmerzhaft neuralgische Leiden benutzt, ferner innerlich als Puls und Temperatur herabsetzendes Mittel bei fieberhaften entzündlichen Krankheiten, namentlich bei Gelenkrheumatismus und Pneumonie. Als stärkste Einzeldosis normirt die Pharm. Germ. 0,005 g. Nießwurzpulver und Tinctur werden auch gegen Sommerprossen und Krätze empfohlen.

Nachweis der Alkaloide bei Vergiftungen.

In der Einleitung wurde schon erwähnt, daß infolge der giftigen Eigenschaften der meisten Alkaloide dem Chemiker oft die Aufgabe gestellt wird, dieselben in Leichentheilen, Mageninhalt, Speiseresten u. dergl. nachzuweisen. Viele Alkaloide zeigen zwar, wie wir im Vorhergehenden gesehen haben, charakteristische und empfindliche Reactionen, allein diese werden oft durch sehr geringe Beimengungen fremder Stoffe verdeckt und ganz unzuverlässig. Es ist daher erforderlich, die Alkaloide in reinem Zustande aus dem Untersuchungsobjecte abzuschneiden. Dieser Isolirung stellen sich mehrere Schwierigkeiten entgegen. Bei Verwendung der oben genannten Fällungsmittel (s. S. 167) werden auch andere Stoffe niedergeschlagen; andererseits sind die gefällten Alkaloidverbindungen nicht völlig unlöslich, sondern nur mehr oder weniger schwer löslich. Da ferner die meisten Alkaloide leicht zersehbare Körper sind, so wird ihr Nachweis dann häufig ganz unmöglich, wenn das Untersuchungsobject bereits in Fäulniß übergegangen ist. (Durch Beständigkeit zeichnet sich Strychnin aus.) Dazu kommt noch, daß bei der fauligen Zerlegung von Leichentheilen, überhaupt von Eiweiß, Stoffe gebildet werden, welche in ihrem Verhalten große Aehnlichkeit mit gewissen Pflanzenbasen besitzen, so daß sie geradezu als Alkaloide zu bezeichnen sind.

Diese Pto maine oder Leichenalkaloide wurden 1873 von Selmi entdeckt. Außer ihm haben Rencki, Gautier und Etard, Brieger u. A. derartige Basen entdeckt und beschrieben. Dieselben sind meist flüchtig, einige sind starke Gifte und zeigen Aehnlichkeit im Verhalten mit Coniin und Strychnin. Man hat solche Pto maine dargestellt aus faulendem Fleische, aus Käse, aus den Producten der Fischfäulniß, aus faulendem Leime, aus faulender Hefe, aus zerfertigtem Maismehle, aus den Producten der Fibrinverdauung.

Um in toxicologischen Fällen die Alkaloide zu ermitteln, ist es am besten, nach einander verschiedene Lösungsmittel anzuwenden. Hierauf beruhen verschiedene Verfahren.

1. Das von Otto verbesserte Verfahren von Stas wird in folgender Weise ausgeführt¹⁾. Zunächst wird aus dem zerleinerten Untersuchungsobjecte ein weingeistiger Auszug hergestellt, wobei der Masse Weinsäure bis zur sauren Reaction zugesetzt wird. Man kann die Digestion bei mäßiger Wärme vornehmen; bei Gegenwart von Physostigmin ist aber Temperaturerhöhung und Lichtzutritt auszuschließen. Aus dem filtrirten Auszuge wird

bei mäßiger Temperatur der Weingeist abgedampft; die wässrige Flüssigkeit wird von ausgeschiedenem Fette und Harz filtrirt und im Vacuum zur Extractconsistenz eingedampft. Der Rückstand wird allmählig mit so viel absolutem Alkohol versetzt, daß alles Fällbare ausgeschieden ist. Das Filtrat wird wiederum verdunstet, der Rückstand mit wenig Wasser aufgenommen und die Lösung mit Aether ausgeschüttelt, so lange dieser noch etwas löst.

Der Aether löst färbende Verunreinigungen, Colchicin, etwas Caffein, Veratrin und von nicht alkaloidischen, giftigen Bitterstoffen Digitalin und Pikrotoxin. Der Rückstand der ätherischen Lösung wird mit heißem Wasser behandelt und die Lösung ohne weiteres oder nach Neutralisation mit kohlensaurem Calcium und erneuter Extraction mit Aether auf die einzelnen Stoffe durch specielle Reactionen geprüft.

Die mit Aether behandelte saure wässrige Lösung wird durch Erwärmen vollständig von Aether befreit und mit Natronlauge deutlich alkalisch gemacht. Aus dieser Flüssigkeit nimmt Aether die Mehrzahl der in Freiheit gesetzten Alkaloide auf, nämlich: Coniin, Nicotin, Veratrin, Brucin, Strychnin, Chinin, Atropin, Hyoschamin, Aconitin, Physostigmin, Narcotin, Codein, Thebain, Papaverin, event. auch Colchicin und Caffein und den Bitterstoff Digitalin. Ob die ätherische Lösung überhaupt ein Alkaloid enthält, ergiebt sich durch Prüfung mit den allgemeinen Fällungsmitteln. Nicotin und Coniin erkennt man durch den Geruch und ihre ölige Consistenz. Sie werden der Lösung durch schwefelsäurehaltiges Wasser entzogen; nach dem Ueberfütigen der Lösung mit Natron werden sie nochmals mit Aether ausgezogen und werden durch Verdunsten des Aethers und Trocknen mit Chlorcalcium in hinreichend reinem Zustande erhalten.

Wenn ein festes Alkaloid vorhanden ist, so wird es in wenig Alkohol gelöst und kann sich dann aus dieser Lösung, event. krystallisirt, abscheiden. Zur besseren Reinigung löst man in schwefelsäurehaltigem Wasser, neutralisirt mit kohlensaurem Kalium und extrahirt mit absolutem Alkohol. Den Rückstand der alkoholischen Lösung prüft man auf die einzelnen Alkaloide.

Aus der alkalischen Flüssigkeit werden von Aether nicht aufgenommen: Morphin, Narcein und Curarin. Wird dieselbe durch Erwärmen von Aether befreit, mit überschüssiger concentrirter Salmiaklösung versetzt und mit Amylalkohol, der auf 50 bis 60° erwärmt ist, ausgeschüttelt, so nimmt dieser fast nur Morphin und etwas Narcein auf.

In der mit Amylalkohol behandelten Flüssigkeit kann außer Curarin und etwas Narcein noch Solanin, Berberin und von nichtgiftigen Basen Echinonin enthalten sein. Man verdunstet die Flüssigkeit nach Zusatz von etwas Sand zur Trockene, extrahirt den zerriebenen Rückstand mit absolutem Alkohol, leitet in die Lösung zur Abscheidung des Alkalis Kohlenensäure, filtrirt und verdunstet. Durch besondere Reactionen prüft man auf die einzelnen Alkaloide.

Diese Methode hat den meisten übrigen als Grundlage gebient, die sich wesentlich nur durch die Wahl anderer Lösungsmittel von dieser unterscheiden. Als ein

¹⁾ Otto, Anleitung zur Ausmittelung der Gifte. Braunschweig. Sechste Aufl. 1884.

Ruspratt, Chemie, bearb. v. Stohmann u. Serl. I.

Uebelstand derselben ist zu bezeichnen, daß Aether nicht unerheblich in Wasser und umgekehrt Wasser in Aether löslich ist. Unter den übrigen Verfahren ist das beschriebene:

2. Die Methode von Dragendorff¹⁾. Man extrahirt das Untersuchungsobject mit schwefelsäurehaltigem Wasser. Die Auszüge werden, event. nach Zusatz von gebrannter Magnesia bis zu nur noch schwach saurer Reaction, zur Consistenz eines dünnen Syrups eingedampft. Der Rückstand wird mit dem drei- bis vierfachen Volume Alkohol 24 Stunden lang bei 30° digerirt. Von dem völlig erkalteten Filtrate wird der Weingeist abdestillirt, der saure wässerige Rückstand filtrirt und 1. mit Petroleumäther vom Siedepunkte 35 bis 80° ausgeschüttelt, welcher Fette, Farbstoffe und von Alkaloiden nur Piperin zum Theil aufnimmt.

Die Flüssigkeit wird dann 2. mit Benzol ausgeschüttelt. Die Benzolauszüge werden durch Schütteln mit Wasser gereinigt und verdampft. Der Verdampfungsrückstand kann enthalten: Caffein, Colchicin, Delphinin (Digitalin), event. Spuren von Physostigmin, Berberin, Veratrin.

Ist Theobromin zu vermuthen, so wird die Flüssigkeit 3. mit Amylalkohol behandelt. Dabei können auch Veratrin, Physostigmin und Berberin in Lösung gehen.

Dann wird die saure Flüssigkeit 4. mit Chloroform ausgeschüttelt. Von diesem werden vorzugsweise aufgenommen: Narcein, Papaverin, Cinchonin, Fernin, Spuren von Brucin, Narcotin, Physostigmin, Veratrin, Delphinin und kleine Reste der in Benzol löslichen Stoffe.

Nachdem durch Schütteln mit Petroleumäther das Chloroform völlig beseitigt ist, wird die saure Flüssigkeit mit Ammoniak übersättigt und zunächst wieder 5. mit 40° warmem Petroleumäther behandelt. Dieser nimmt vollständig auf: Coniin und Nicotin, dagegen nur kleine Mengen fester Alkaloide, wie Strychnin, Brucin, Chinin, die sich beim Erkalten der Lösung ausscheiden.

Durch Ausschütteln der ammoniakalischen Lösung mit 6. Benzol werden von diesem gelöst: Strychnin, Brucin, Chinin, Chinidin, Cinchonin, Atropin, Hyoscyamin, Aconitin, Physostigmin, Veratrin, Codein, Thebain, Narcotin.

Chloroform nimmt dann 7. außer den Resten von Papaverin und Cinchonin das Narcein und Spuren von Morphin auf.

Die Flüssigkeit wird darauf 8. mit Schwefelsäure angesäuert und mit Amylalkohol ausgeschüttelt, dann mit Ammoniak alkalisch gemacht und wiederum mit Amylalkohol ausgeschüttelt. Hierbei gehen die Reste von Morphin, Narcein und Solanin in Lösung.

Endlich wird 9. die Flüssigkeit, mit Glaspulver gemischt, zur Trodene verdampft und der Rückstand mit Chloroform oder Alkohol digerirt, um Curarin und Spuren Narcein in Lösung zu bringen.

Die quantitative Bestimmung der Alkaloide ist nur mit annähernder Genauigkeit auszuführen. Man kann die reine Alkaloidlösung in einem gemogenen Gefäße verdunsten oder nach Meyer¹⁾ eine titrimetrische Methode anwenden. Diese beruht auf der Schwer- oder Unlöslichkeit der Quecksilberjodidpfeilsalze der meisten Alkaloide in schwach angesäuertem Wasser. Als Normallösung dient eine wässerige Lösung von 13,546 g Quecksilberchlorid und 49,8 g Jodkalium in 1000 ccm. Von dieser Lösung läßt man zu der verdünnten (etwa 1:200), sehr schwach mit Schwefelsäure angesäuerten Alkaloidlösung aus einer Burette so lange hinzutropfen, bis die Fällung beendet ist. Dies erkennt man daran, daß man probirt, ob ein Tropfen der Mischung auf einer unten geschwärzten Glasplatte mit einem Tropfen verdünnter Alkaloidlösung eine Trübung hervorbringt.

Ein Cubiccentimeter obiger Lösung entspricht nach Meyer:

0,0167 g	Strychnin
0,0233 g	Brucin
0,0108 g	Chinin
0,0102 g	Cinchonin
0,0120 g	Chinidin
0,0145 g	Atropin
0,0268 g	Aconitin
0,0296 g	Veratrin
0,0200 g	Morphin
0,0213 g	Narcotin
0,00405 g	Nicotin
0,00416 g	Coniin
0,01375 g	Physostigmin.

Bei der Titration von Veratrin ist für jedes Cubiccentimeter noch 0,000068 g zu der Veratrinmenge hinzuzufügen.

¹⁾ Dragendorff, Gerichtlich-chemische Ermittlung von Giften, 2. Aufl. 1876.

¹⁾ Zeitschr. analyt. Chem. 2, 225.