

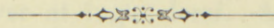
OM KLORETS INDVIRKNING PAA KININ

II

AF

A. CHRISTENSEN

D. KGL. DANSKE VIDENSK. SELSK. SKRIFTER, 7. RÆKKE, NATURVIDENSK. OG MATHEM. AFD. XII. 5



KØBENHAVN

HOVEDKOMMISSIONÆR: ANDR. FRED. HØST & SØN, KGL. HOF-BOGHADEL

BIANCO LUNOS BOGTRYKKERI

1915

Om Klorets Indvirkning paa Kinin.

II.

Dette Arbejde er en Fortsættelse af det tidligere i K. D. V. Selskabs Skrifter 7de R., naturv. og math. Afd. VI. 5 offentliggjorte og indeholder ogsaa forskellige Rettelser til det første Arbejde, hvilke jeg er bleven klar over ved mine senere Undersøgelser. Jeg vil inddele Arbejdet i 3 Afsnit: 1) Indvirkning med Cl_2 pr. Kininmolekule, 2) Indvirkning med $2Cl_2$ og 3) Indvirkning med $3Cl_2$.

Indvirkning med Cl_2 pr. Kininmolekule.

Kinindiklorid.

Jeg har tidligere¹⁾ omtalt Kinindiklorid $C_{20}H_{24}Cl_2N_2O_2$ og flere af dets Forbindelser. Det faas ved at lade luftformig Klor indvirke paa en Opløsning af Alkaloidet i stærk Saltsyre. Efter mine senere Undersøgelser sker Fremstillingen bedst ved følgende Fremgangsmaade: Den til det benyttede Klorvol. svarende Mængde Kininklorhydrat ($C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 2H_2O$) (c. 40 grm.) opløses i 12 grm. 30⁰/₁₀^s Saltsyre og 80 grm. Iseddikesyre, hvorefter Opløsningen hældes til Klorluften i Flasken²⁾. Efter at Reaktionsproduktet er fortyndet passende med Vand, opvarmes med Svovlsyringvand, indtil det vedbliver at lugte deraf. Alkaloidet fældes nu hvidt (ikke grønt) med Ammoniak og kan ved Opløsning i Syre give et Salt, som kan renses ved Omkrystallisation og hvoraf Alkaloidet kan faas rent ved Fældning med Ammoniak. Tørret i Vacuum over Fosforsyre viste det Smeltepunktet 97°. En vandig Opløsning af Klorhydratet, $C_{20}H_{24}Cl_2N_2O_2 \cdot 2HCl, 2H_2O$, viste en Drejningsevne $\div 169,3$.

$$\left(0,6905 \text{ grm. opløst til } 25 \text{ Ccm}^s \text{ Rumfang } (a)_D = \frac{4,675 \cdot 100}{4 \cdot 0,6905} = 169,3 \right).$$

Det er nu lykkedes mig ved vedholdende Kogning med vinaandig Kali (40 Timer) og ved at gentage denne Behandling 5 Gange, idet Overskud af KOH hver Gang mættedes med Kulsyre, forinden Alkaloidet blev fældet med Vand og Vinaanden

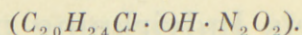
¹⁾ K. D. V. Selsk. Skr. 7. R., nat. og math. Afd. I. 5. S. 289.

²⁾ Ibid. S. 267.

bortkogt, at faa de to Molekuler Klorbrinte fraspaltede. Der dannedes herved Dehydrokinin, som jeg tidligere har fremstillet af Kinindibromid¹⁾. Alkaloidet dannede det tungt opløselige Oxalat, $C_{20}H_{22}N_2O_2 \cdot C_2O_4H_2$. Dette havde Smp. 133—34°. Selve Alkaloidet havde Smp. 181°.

Det er hermed bevist, at Forbindelsen, Kinindiklorid, er analog med Kinindibromid, altsaa er Kinin, hvori de to Kloratomer er bundne ved Vinylgruppen.

Kininoxyklorid



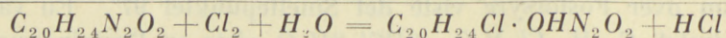
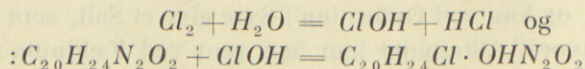
I det tidligere nævnte Arbejde om Kinindiklorid har jeg omtalt, at der sandsynligvis ved Siden af dette dannes Kininoxyklorid. Jeg har nu fremstillet Forbindelsen ved at behandle en saltsur Opløsning af Kininklorhydrat med Klorvand.

Kininklorhydrat blev opløst i Vand og lige Molekuler Saltsyre, og til den kolde Opløsning blev der sat frisk tilberedt Klorvand i et saadant Forhold, at der var Cl_2 pr. Kininmolekule. Forbindelsen dannedes nu, og da den giver et meget tungt opløseligt Nitrat, fældedes dette, naar der til Opløsningen blev sat en rigelig Mængde Ammoniumnitrat. Efter Isafkøling og en Times Henstand samledes det krystallinske Bundfald og udvaskedes under god Afsugning. Udbyttet var neppe Halvdelen af hvad der svarede til den anvendte Kininmængde.

Følgende Forsøg udførtes. Der blev afvejet 40 grm. Kininklorhydrat ($C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 2H_2O$). Saltet blev opløst i 100 grm. $\frac{n}{1}$ HCl og 60 grm. Vand, og der blev tilsat 823 grm. Klorvand, hvad der svarede til Cl_2 pr. Mol. Kinin (idet 10 grm. Klorvand med Kaliumjodid viste sig at svare til 24,5 ccm $\frac{n}{10}$ $Na_2S_2O_3$). Det Heles Vægt udgjorde altsaa 1023 grm. Heraf toges til Fældning med Sølvnitrat i salpetersur Vædske 50 grm = 1,955 grm. Kininklorhydrat. Det dannede Sølvklorid vejede 2,1627 grm. = 0,5351 grm. Klor. Trækkes herfra Cl' i det afvejede Kininsalt, 0,175 grm. + Cl' i den tilsatte Saltsyre: 0,1735 grm., faas:

$$0,5351 \div 0,3485 = 0,1866 \text{ grm.}$$

Altsaa er der for 1,955 grm. Kininklorhydrat bleven dannet Saltsyre svarende til 0,1866 grm. Cl' ; men dette passer med, at der er adderet $ClOH$ til Kininmolekulet, idet:



og da 0,1866 grm. Cl : 1,955 Kininklorhydrat = 37,85 grm. Cl' : 396,5 (et Grammolekule $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 2H_2O$).

Medens der i Iseddikesyreopløsningen hovedsagelig adderedes Cl_2 ved Kininets Vinylgruppe, sker der i den vandige Opløsning en Addition af $Cl \cdot OH$. Dog indeholdt Oxykloridet aabenbart lidt Kinindiklorid, idet Analysen viste et større Klorindhold end det beregnede.

¹⁾ K. D. V. Selsk. Skr. 6. R., nat. og math. Afd. X. 4. S. 354.

0,2317 grm. gav efter Carius' Metode 0,0783 grm. $AgCl = 8,36\%$ Klor.
 0,5517 grm. blev opløst i Vand og Opløsningen fældet med Na_2CO_3 . Filtratet behandlede efter Ulsch's Metode. Til Neutralisation af den dannede Ammoniak brugtes 21,2 ccm $n/10 HCl = 24,2\%$ HNO_3 .

Fundet.	Beregnet for $C_{20}H_{24}ClOHN_2O_2 \cdot 2HNO_3$.
Cl 8,36 %	7,06 %
HNO_3 24,2 „	25,7 „

At rense Alkaloidet for dette Kinindiklorid viste sig ikke muligt. Derimod kunde jeg fremstille det i ren Tilstand ved at sætte Klorundersyringopløsning¹⁾ (lige Molekuler) til en Opløsning af Kinin i to Molekuler Salpetersyre. Klorundersyringlugten tabte sig meget snart, og ved Tilsætning af Ammoniumnitrat begynde Nitratet kort efter at udkrystallisere.

Saltet maatte renses ved gentagen Omkrystallisation, eller Alkaloidet blev fældet med Ammoniak i Kulden og ved Udtrækning med Æther befriet for uomdannet Kinin og derefter genopløst i Salpetersyre, eller bedre opløst i Saltsyre og den kolde Opløsning fældet med Ammoniumnitrat.

Cl (Carius' Metode) 0,2125 grm. gav 0,0613 grm. $AgCl = 7,1\%$ Cl .
 0,2454 grm. gav 0,1252 grm. $CO_2 = 47,25\%$ C og 0,1228 grm. Vand = $5,60\%$ H .

Fundet.	Beregnet for $C_{20}H_{24}ClOHN_2O_2 \cdot 2HNO_3$.
Cl 7,1 %	7,06 %
C 47,25 „	47,7 „
H 5,60 „	5,57 „

Kvælstof blev bestemt i selve Alkaloidet efter Gunning Arnold.

Fundet..... 6,8 % N .	Beregnet..... 7,4 %.
-------------------------	----------------------

Udbyttet var her, ligesom ved Fremstillingen med Klorvand, neppe nok Halvdelen af det beregnede, hvad der vel kun for en Del kan ligge i Nitratets Opløselighed; men Filtratet fra dette Nitrat udskilte, naar det i længere Tid stod hen i et lukket Glas, lidt efter lidt en betydelig Mængde af det samme Nitrat. Dette tyder paa, at der dannes to isomere Forbindelser, $\alpha C_{18}H_{21}N_2O_2CHOH-CH_2Cl$ og $\beta C_{18}H_{21}N_2O_2CHCl-CH_2OH$, og at den ene (den sidste) af disse ikke fældes, men efterhaanden gaar over til den anden stabilere Form.

Selve Alkaloidet blev fældet af en fortyndet Opløsning af Nitratet med Ammoniak i Kulden. Det var et amorft, hvidt Pulver, der var let opløseligt i Vinaand og tungt opløseligt i Æter. Ved Æterens Fordampning blev det udskilt ukrystallinsk som klare Korn, der smeltede ved 110° .

Kininoxykloridet var venstredrejende.

0,8838 grm. opløstes i en Blanding af 2 Vol. Kloroform og 1 Vol. Alkohol (97 %) til 25 ccm.

Den aflæste Drejning (Middeltal af 15 Aflæsninger) var $\div 4,6435^\circ \cdot (\alpha)_D = \frac{4,6435 \cdot 100}{4 \cdot 0,8838} = \div 131,35^\circ$.

¹⁾ Denne blev fremstillet ved at lede Klor til Kalciumkarbonat opslemmet i Vand og ved Destillation af Opløsningen ved lavt Tryk (omkring 10 mm). Den afdestillerede Opløsnings Styrke fastsattes ved Prøven med KJ og $Na_2S_2O_3$, og ved paafølgende Tilsætning af Saltsyre og fornyet Titring, hvorved der forbrugtes den samme Mængde $Na_2S_2O_3$ som første Gang.

Naar den vandige salpetersure Opløsning kogtes med Sølvnitrat, udskiltes der Klor sølv, hvad der ikke sker, naar Kinindiklorid behandles paa samme Maade.¹⁾

I det Hele taget synes Forbindelsen at reagere let ved *ClOH* Gruppen. Ved Kogning med vinaandig Kali fraspaltes der let Klorbrinte og dannes et Anhydrid svarende til Ætylenilte, og ved Behandling med Ammoniak og Aminer reagerer Kloratomet ogsaa.

Indvirkning med $2Cl_2$ pr. Kininmolekule.

I min tidligere Afhandling (Klorets Indvirkning paa Kinin) har jeg vist, at der ved Behandling af Kininklorhydrat med Klorvand efter dette Forhold dannedes et gult Klorhydrat (I), der efter Omkrystallisation under Tilsætning af stærk Saltsyre havde Formlen $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_3, 2HCl, 2\frac{1}{2}Aq$, og at der af Filtratet fra dette udsaltede Klorhydrat ved Neutralisation med Ammoniak atter udskiltes et Bundfald (Klorhydrat II), der udgjorde omtrent lige saa meget som det først udkrystalliserede, og som vel for en Del bestod af selve Alkaloidet — og ganske samme Forhold viste sig for Nitratets Vedkommende. Naar det sidste (Klorhydrat II) opløstes i Overskud af Saltsyre under Opvarmning, udskiltes der ved Afkøling et gult Klorhydrat, der ganske lignede I og havde samme Sammensætning, hvorfor jeg antog disse to Klorhydrater (eller Nitrater) for at være identiske. Denne Antagelse har jeg fundet bekræftet ved mit senere Arbejde, hvorved det er lykkedes mig at fremstille Alkaloidet i ren og krystallinsk Tilstand. Jeg fældede den vandige Opløsning af Klorhydratet (eller Nitratet) med Natriumacetat og omkrystalliserede det hvide Bundfald gentagne Gange af fortyndet Vinaand, indtil det var ganske frit for *Cl*. Af Klorhydrat I fik jeg det som hvide Krystaller, der under Mikroskopet viste sig at bestaa af lange Naale. Det var tungt opløseligt i Vand med gul Farve, men opløstes let i Vinaand, ligeledes med gul Farve. I Ammoniak, ligesom i frie og kulsure Alkalier, opløstes det let ligesom Saltene.

Over Fosforsyreanhydrid i Vacuum tabte det 15,6 % Vand, medens Beregningen for $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_3, 4H_2O$ giver 15,35 %. Den af Klorhydrat II fremstillede Base havde ganske de samme Egenskaber og indeholdt ligeledes 4 Vandmolekuler. Smeltepunktet prøvedes paa Bloc maquette samtidig for Smaaprøver af I og II. De smeltede begge nøjagtig i samme Øjeblik ved 172—173°. Saltene I og II er altsaa identiske, og hele Kininmængden omdannes saaledes ved Behandling med $2Cl_2$ paa denne Maade til et og samme Stof $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_3$.

Jeg har i min tidligere Undersøgelse angaaende denne Forbindelses Konstitution fundet, at den indeholdt to Hydroxylgrupper, idet jeg ved Benzoylering af en Opløsning i Natronlud med Benzoylchlorid fik dette Resultat²⁾. Imidlertid maa den ene af

¹⁾ Se: Om Kinaalkaloidernes Forhold til Klor. K. D. V. Selsk. Skr. 7. R., naturv. og math. Afd. I. 5. S. 292.

²⁾ Se tidligere Afhandl. om Klorets Indv. paa Kinin. S. 195—196.

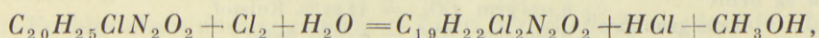
Forbindelsens Hydroxylgrupper herved ikke have reageret; thi ved Acetylering med Natriumacetat og Eddikesyreanhydrid fandt jeg ved senere Undersøgelse 3 Hydroxylgrupper. Af den dannede Acetylforbindelse, der var et hvidt, amorf Stof, afvejedes 0,6326 grm. Efter Forsæbning, Afdestillation af Eddikesyren o. s. v. brugtes til Neutralisation af denne 35,25 ccm. $n_{10} NaOH$, medens der for den nævnte Mængde af Forbindelsen $C_{19}H_{19}Cl_2N_2O_3(CH_3CO)_3$ efter Beregningen vilde fordres 36,25 ccm. Der er altsaa ved Klorets Indvirkning paa Kininmolekulet dannet to Hydroxylgrupper, idet Kininet selv kun formaar at danne én (Mono-) Acetylforbindelse.

Da jeg nu (Se Pag. 4 og flg.) ved, at der ved Indvirkning af Cl_2 som Klorvand paa Kinin — ikke som ved luftformigt Klor — dannes Kinindiklorid, men Kinin-oxylchlorid, maa det antages, at den ene af disse 3 Hydroxylgrupper findes ved Vinylgruppen; men heraf vilde følge, at det ene af de to Kloratomer, Forbindelsen indeholder, maatte findes samme Sted, naar der er adderet $ClOH$. Den Antagelse, jeg har udtalt i min tidligere Afhandling, at der i Kinolingruppen var sket en Iltning ved det andet Klormolekule, saaledes at en Dobbeltbinding mellem Kulstofatomerne

„5“ og „6“ var hævet og der var dannet en Ketoforbindelse med Gruppen $\begin{matrix} HOHC & ^1) \\ & \diagdown \\ & OC \end{matrix}$,

maa da være urigtig, idet det andet Kloratom, hvis der ved Vinylgruppen er adderet $ClOH$, ikke kan findes der, men maa have deltaget i Omsætningen ved de nævnte Kulstofatomer „5“ og „6“ i Kinolingruppen.

Beviset for, at det ene Kloratom virkelig findes i Kinolingruppen, har jeg nu ført ved at behandle Hydroklorkinin, $C_{19}H_{25}ClN_2O_2$, der er fremstillet af Comstock Königs²⁾, med Cl_2 som Klorvand. For Hydroklorkininets Vedkommende maatte der nu ske ganske den samme Omsætning i Kinolingruppen som for Kininets, altsaa:



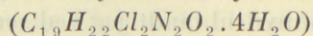
og den nye Forbindelse maatte indeholde et Kloratom mere end Hydroklorkininet. Hvis derimod den anden Mulighed, Iltning af Kinindiklorid, var det, der skete for Kininets Vedkommende, kunde der ikke indeholdes Klor i Kinolingruppen (Se ovenfor) og i Overensstemmelse hermed maatte Hydroklorkinin, der er mættet med HCl ved Vinylgruppen, heller ikke ved Reaktionen kunne optage mere Klor, og Forbindelsen, der dannes, maatte da kun indeholde et Kloratom, medens det vil ses, at den indeholder to.

Som det følgende vil vise (og som nævnt ovenfor) maa Navnet paa Alkaloidet $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_3$, som jeg tidligere (l. c. S. 191) har kaldt Dihydro-5-Oxy-6-Ketocinchonindiklorid, forandres til -5-Klor-6-Oxycinchoninoxyklorid³⁾, og i Overensstemmelse hermed maa den Forbindelse, jeg fik af Hydroklorkinin, kaldes:

¹⁾ l. c. S. 199.

²⁾ B. 20. S. 2517.

³⁾ Det kunde ogsaa kaldes Monoklorkupreinoxyklorid.

-5-Klor-6-Oxycinchoninhydroklorid¹⁾

Dette Alkaloid, der altsaa er sammensat analogt med -5-Klor-6-Oxycinchonin-oxylklorid, har jeg fremstillet af ganske rent Hydroklorkininnitrat²⁾ $C_{20}H_{25}ClN_2O_2 \cdot 2HNO_3$. Dette blev opløst i lunkent Vand og Opløsningen hældt i et Overskud af Ammoniakvand. — Der fraspaltedes herved intet Spor af Klorbrinte. — Det fældede Alkaloid blev opløst i Saltsyre og Vand, hvorefter Klorvandet blev hældt til i den beregnede Mængde (Cl_2). Til Opløsningen, der nu antog en gul Farve, blev der sat c. 3% Kogsalt, og den blev henstillet et Par Timer under Isafkøling. Det Hele stivnede næsten til en Krystalmasse, der, efter at Moderluden var suget godt fra, omkrystalliseredes under Tilsætning af rigelig Saltsyre. Saltet bestod af gule Prismers og viste i det Hele samme Egenskaber og Reaktionen som det gule Klorhydrat af $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_3$.

Det opløstes i Overskud af Ammoniak, af frie og kulsure Alkalier, og ved Overmætning af disse Opløsninger med Salpetersyre fremkom et næsten hvidt, smukt krystallinsk Nitrat. Den vandige Opløsning gav brun Farve med Ferriklorid og gav med Klorvand og Nitration (NH_4 — eller KNO_3) et hvidt, krystallinsk Bundfald, der med Ammoniakvand alene gav Thalleiochinreaktion.

Analyse af Klorhydratet (vandholdigt).

Hele Klorindholdet (Carius' Metode)

0,2026 grm. gav 0,2261 grm. $AgCl = 27,61\%$ Cl .Klorion³⁾0,547 grm. gav 0,3132 grm. $AgCl = 14,16\%$ Cl .Kvælstof (bestemt efter Gunning Arnold)⁴⁾0,3766 grm. gav NH_3 svarende til 15,0 ccm $n_{10} HCl = 5,57\%$ N .

Kulstof og Brint

$$0,2725 \text{ grm. gav } \begin{cases} 0,4449 \text{ grm. } CO_2 = 44,88\% \text{ Kulstof} \\ 0,1504 \text{ grm. } H_2O = 6,17\% \text{ Brint.} \end{cases}$$

Fundet:	Beregnet for $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_2 \cdot 2HCl, 3H_2O$:	
Cl (total)	27,61 %	27,96 %
Cl'	14,16 %	13,98 %
N	5,57 %	5,53 %
C	44,88 %	44,88 %
H	6,17 %	5,95 %

Analysen foretoges paa det vandholdige Salt, da det vandfrie var hygroskopisk i høj Grad. Det tabte over Fosforsyreanhydrid i Vacuum 10,60%, hvad der svarer til 3 Molekuler Vand (beregnet 10,63% Tab).

¹⁾ eller Monoklorkupreinhydroklorid.

²⁾ Smp. 186. Königs og Comstock, l. c. Dette Alkaloid havde jeg fremstillet ved efter K. og C.'s Forskrift at mætte Kinin opløst i Saltsyre med HCl ved $\div 17^\circ$ og lade det Hele henstaa i 3 Maaneder. Alkaloidet blev fældet med Ammoniak, opløst i Salpetersyre og omkrystalliseret flere Gange.

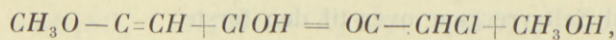
³⁾ Den vandige Opløsning blev overmættet med Ammoniak og derpaa med HNO_3 . Det herved udkrystalliserede Nitrat blev frafiltreret og Filtratet fældet med Sølvnitrat. Bundfaldet satte sig vanskelig og var svært at behandle.

⁴⁾ Arnold og K. Wedemeyer. Zeitsch. f. anal. Chem. B. 31 (1892). S. 525.

Selve Alkaloidet fremstillede jeg af Klorhydratet ved Fældning med Natriumacetat og Omkrystallisation af fortyndet Vinaand. Det var hvidt, krystalliserede i lange Prismer og var sammensat: $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_2, 4H_2O$. Tørret over P_2O_5 smeltede det ved $174-175^\circ$ (Bloc. Maquenne).

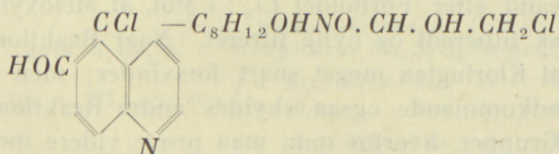
Da der her ikke kan finde nogen Reaktion Sted ved Vinylgruppen, som forud er mættet med Klorbrinte, maa der samtidig med Fraspaltningen af Metylalkohol være indtraadt et Kloratom i Kinolingruppen. Forskellen mellem den her af Hydroklorkinin med Cl_2 dannede Forbindelse, $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_2$ og $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_3$, der dannes af Kininet selv med $2Cl_2$ er jo et Iltatom, og dette Iltatom maa hidrøre fra — og kan kun hidrøre fra — at Vinylgruppen i det ene Tilfælde er mættet af HCl , i det andet af $ClOH$ ¹⁾.

Reaktionen mellem Kininmolekulet og de 4 Kloratomer maa da være at opfatte paa følgende Maade. Klorvandet virker som Klorundersyring ($2Cl_2 + 2H_2O = 2HClO + 2HCl$). Heraf adderes det ene ved Vinylgruppen udenfor Kinolinresten, medens der i dennes Benzolring ved de dobbelt bundne Kulstofatomer -5- og -6- sker en Fraspaltning af Metylalkohol, idet der adderes $ClOH$. Da Forbindelsen indeholder 3 Hydroxylgrupper, maa den ene af disse opstaa ved denne Reaktion (se S. 7), og der kan altsaa ikke opstaa en Ketoforbindelse efter Ligningen:



men den dobbelte Binding maa bevares og Brintatomet forandre Plads saaledes, at der opstaaer en Fenol med Gruppen: $HOC = CCl$.

At det i Virkeligheden forholder sig paa denne Maade, har jeg bevist ved at behandle Parametoxikinolin med Cl_2 (som Klorvand) i saltsur Opløsning. Der kom da ved Tilsætning af Kaliumnitrat i rigelig Mængde et stort, hvidgult, krystallinsk Bundfald. Forbindelsen dannedes næsten i den beregnede Mængde, idet der samtidig fraspaltedes Metylalkohol. Saltet forholdt sig ligesom det gule Klorhydrat af Kininoxykloridforbindelsen. Basen fremstilledes ved Fældning med Natriumacetat og Omkrystallisation af fortyndet Vinaand. Den viste et Smeltepunkt = 198° ; men netop dette Smeltepunkt har -5-Klor-6-Oxykinolin, som er fremstillet af Zincke²⁾. Hermed maa det være bevist, at Forbindelsen er afledet af -5-Klor-6-Oxykinolin og altsaa har følgende Konstitution

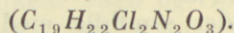


¹⁾ Det skal ogsaa nævnes her, at Kinindikloridklorhydrat ved Tilsætning af Cl_2 (som Klorvand) og ved Udsaltning med Natriumklorid vel ogsaa giver et gult Bundfald, men dette ser ganske anderledes ud end det ovenfor omtalte, som Kininoxyklorid giver. Det er utydelig krystallinsk, meget let opløseligt og farves grønt (ikke brunt) af Ferriklorid.

²⁾ Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 264 (1891). S. 201.

og denne Forbindelse, hvortil hele Kininmængden omdannes ved Behandling med to Molekuler Klor i vandig Opløsning, og som jeg tidligere urigtig har kaldt Dihydro-5-Oxy-6-Ketocinchonindiklorid, maa altsaa kaldes:

-5-Klor-6-Oxycinchoninoxyklorid

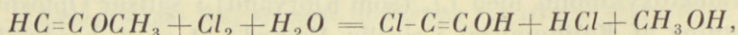


Forbindelsen kunde ogsaa kaldes Monoklor-para-Oxycinchoninoxyklorid eller Monoklorkupreinoxyklorid. Den dannes ogsaa, naar man til en saltsur Opløsning af Kininoxyklorid sætter et Molekule af en vandig Kloropløsning, og man faar da omtrent den beregnede Mængde af Klorhydratet ved Udsaltning med Kogsalt. Som tidligere omtalt, fik jeg ved at behandle Kininet med 2 Molekuler Klor paa samme Maade kun omtrent Halvdelen udskilt, medens Resten fældedes ved Neutralisation med Ammoniak, og det gik da ved Kogning med Saltsyre over til det samme Klorhydrat som først udkrystalliserede.

Dette Forhold kunde forklares ved den S. 5 fremsatte Formodning, at der dannes to isomere Kininoxyklorider, der ved det sidste Klormolekule omdannes videre i Kinolingruppen, saaledes at der opstaar to tilsvarende -5-Klor-6-Oxycinchoninoxyklorider, og at den enes Klorhydrat udkrystalliserer, medens den anden først efter Kogning med Saltsyre gaar over til den første.

Indvirkning af Klorvand paa Metoxyforbindelser.

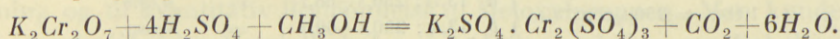
Dannelsen af -5-Klor-6-Oxycinchoninoxyklorid af Kininoxyklorid er et Exempel paa denne Reaktion:



en Reaktion, som man ikke tidligere har kendt. Jeg har derfor foretaget nogle Undersøgelser paa andre Metoxyforbindelser for at erfare dens Rækkevidde, og det har vist sig, at de Metoxyforbindelser, der lader sig opløse i Vand og Saltsyre, giver Reaktionen. Saaledes maa det antages, at den vil kunne bruges ligeoverfor alle naturlige Alkaloider. Jeg har prøvet den paa Brucin, Codein, *p*-Metoxykinolin og Kinin, men ogsaa paa Metacetin og Guajacol. Fremgangsmaaden er da den, at der i en lukket Flaske til c. 1 gram. af Stoffet opløst i Vand og den fornødne Mængde Saltsyre sættes Klorvand efter Forholdet $Cl_2 : 1$ Mol. af Metoxyforbindelsen. Klorvandet maa være frisk tilberedt og nylig titreret. Naar Reaktionen nu foregaar, vil det have til Følge, at Klorlugten meget snart forsvinder; men dette kunde jo som f. Ex. for Kininets Vedkommende ogsaa skyldes andre Reaktionen, eller der kunde foreligge to (OCH_3) Grupper, hvorfor man maa prøve videre med Tilsætning af lidt mere Klorvand, og hvis Klorlugten ogsaa nu taber sig, maa man tilsætte i det Hele $2Cl_2$ o. s. v. Derefter neutraliseres med Ammoniak, hvorved Alkaloidet i Reglen udfældes, og Filtratet destilleres. Hvis man har taget en større Mængde i Arbejde, kan man først destillere med Vanddamp, idet man sørger for ikke at faa Destillatet altfor fortyndet, og derefter rektificere med Desflegmator. Ved en mindre Mængde kan

man udelade Destillationen i Vanddamp. Man maa sørge for, at Vædsken ved den sidste Destillation ikke indeholder fri Ammoniak eller frit Klor. I Destillatet har jeg paavist Metylalkoholen ved at lede Dampene blandede med Luft gennem et op-hedet Rør med Kobberspaaner. Den dannede Formaldehyd ledes gennem et Liebig's Kølerør, der ved et Forstød er forbundet med en lille Flaske til at optage Destillatet. Fra Forstødet's øvre Aabning fører et Afledningsrør til et Peligot's Rør med lidt Vand for at optage, hvad der ikke er fortættet i Kølerøret; men dette viste sig dog altid at være ganske ubetydeligt. Til Destillerkølbens Bund førte et Rør, hvorigennem der pressedes Luft fra et Gasometer. Destillationen skal foregaa meget langsomt og fortsættes indtil Destillatet, der kun langsomt maa dryppe fra Forstødet, ikke mere indeholder Formaldehyd. Destillatet blev derefter behandlet efter Floruglucin-saltsyremetoden. Det dannede Bundfald kunde da vejes, saa at man fik et nogen-lunde rigtigt Skøn over Formaldehydmængden.

Medens denne Metode er afgørende for den kvalitative Paavisning af Metyl-alkoholen og endvidere tillader et Skøn angaaende Kvantiteten, bestemte jeg dog ogsaa ad anden Vej denne Forbindelse kvantitativt i Destillatet. Hertil benyttede jeg Metoden med Kaliumdikromat og Svovlsyre, hvorved Metylalkoholen iltes fuld-stændig til CO_2 og H_2O :



Herefter svarer 1 grm. $K_2Cr_2O_7$ til 0,10807 grm. CH_3OH .

Jeg prøvede Metoden ligeoverfor ren Metylalkohol (ganske acetonfri) (Kahlbaum), idet jeg af en Flaske, der var frisk optrukken, tilberedte en Opløsning i Vand, der indeholdt nøjagtig 20 grm. pr. Liter.

1 grm. (eller lidt over 1 grm.) $K_2Cr_2O_7$ (smeltet i Platinskaal) opløstes i 20 ccm Vand og 10 ccm af en afkølet Blanding af lige Maal Vand og koncentreret Svovlsyre, og der blev tilsat 5 ccm (= 0,1 grm. CH_3OH) af den 2% holdige Metylalkoholopløsning. Den 100 ccm's Flaske, hvori Blandingen var foregaaet, henstilledes lukket med Glasprop til næste Dag, hvorefter den c. 1 Time opvarmedes i Vandbad. Indholdet blev nu bragt over i en 100 ccm's Maalekolbe, idet der skylledes efter og fyldtes op til Mærket med Vand. En Del (f. Ex. 25 ccm) titreredes med Natriumthiosulfat, uden Indikator, indtil Farven af Opløsningen ikke længere forandrede sig. Resultatet vil ses af følgende Bestemmelser.

		25 ccm titreret.	
grm. $K_2Cr_2O_7$		Brugt ccm $Na_2S_2O_3 =$ grm. CH_3OH	
I.	1,1146 = 227,3 ccm n_{10}	a	10,7; 227,3—42,8 = 0,0984
		b	10,65; " — 42,6 = 0,0986
II.	1,0428 = 212,7 ccm n_{10}	a	7,1; 212,7—28,4 = 0,0983
		b	7,1; " — " = 0,0983
III.	1,1539 = 235,3 ccm n_{10}	a	12,75; 235,3—51 = 0,0983
		b	12,75; " — " = 0,0983

Det ses, at Resultaterne stemmer ganske overens. Naar de er lidt for lave, ligger det vel nærmest i, at Metylalkoholen dog har indeholdt lidt Vand.

For at se, hvormeget der tabes ved Destillationen, udførte jeg følgende to Forsøg.

I.

Jeg fortyndede 25 ccm af den 2 % holdige Metylalkoholopløsning (= 0,5 gm. Metylalkohol) med 100 ccm Vand og destillerede i Vanddamp, indtil 90 ccm var gaaet over. Destillatet fortyndedes til 100 ccm og 20 ccm (= 0,1 gm. Metylalkohol) behandles med Kaliumdikromat og Svovlsyre.

$$\begin{array}{l} \text{20 ccm titreret.} \\ \text{Brugt ccm } n_{10} \text{ Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 = \text{gm. CH}_3\text{OH} \\ \text{1,1539 = 219,1 ccm } n_{10} \left\{ \begin{array}{l} a \text{ 8,2; } 219,1 \div 41 = 0,0950 \\ b \text{ 8,2; } \text{ " } - \text{ " } = 0,0950. \end{array} \right. \end{array}$$

II.

Af samme Opløsning toges 25 ccm (= 0,5 gm CH_3OH), fortyndedes med 200 ccm Vand, og Opløsningen destilleredes langsomt med Deflegmator, indtil c. 90 ccm var gaaet over. Disse fortyndedes til 100 ccm og 20 ccm behandlede med $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$.

$$\begin{array}{l} \text{20 ccm titreredes.} \\ \text{Brugt ccm } n_{10} \text{ Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 = \text{gm. CH}_3\text{OH} \\ \text{1,2282 = 250,5 ccm } n_{10} \left\{ \begin{array}{l} a \text{ 13,74; } 250,5 - 68,7 = 0,0970 \\ b \text{ 13,84; } 250,5 - 69,2 = 0,0967. \end{array} \right. \end{array}$$

Navnlig ved Destillationen med Deflegmator er der kun tabt meget lidt, og naar det erindres, at det ved Bestemmelsen kun kommer an paa at afgøre, om der findes en eller to (eller flere) Metoxygrupper i Molekulet, er Metoden i og for sig fuldt tilfredsstillende. Jeg har prøvet den paa Kinin, Brucin, Codein og Metacetin. Paa Paraoxykinolin og paa Guajacol lod Metoden sig ikke anvende, da i begge Tilfælde noget af den dannede Fenol gik over med Vanddampene. Derimod gav begge disse Forbindelser et Destillat, der efter Iltning til Formaldehyd, ved Floroglucinsaltsyre frembragte et saa rigeligt Bundfald, at Reaktionen mellem Cl_2 og Metoxygruppen maa være fuldstændig.

Kinin.

I. Der toges 1,0561 gm. Kininklorhydrat, $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\cdot\text{N}_2\text{O}_2\cdot\text{HCl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, i Arbejde, hvad der svarer til 0,0853 gm. CH_3OH . Ved Forsøget fandt jeg: 0,0788 gm.

II. Der toges 1,2605 gm. i Arbejde af samme Kinin-Klorhydrat, hvad der svarer til 0,1020 gm. CH_3OH . Jeg fandt: 0,0884 gm.

Brucin.

Af Brucin, der indeholder to $\text{O}\cdot\text{CH}_3$ Grupper, toges 0,9787 gm. (vandfrit Stof) i Arbejde = 0,1558 gm. CH_3OH . Fundet 0,160 gm. CH_3OH .

Metacetin.

1,0314 gm. (= 0,200 gm. CH_3OH) opløstes i 200 ccm Vand og lidt Saltsyre. Fundet 0,1962 gm. CH_3OH .

Codein.

Ved en Bestemmelse tilsattes Cl_2 (Klorvand) pr. Molekule af Alkaloidet; der dannedes kun en ganske ringe Mængde Metylalkohol. Dette maa ligge i, at Codein, der er sammensat: $C_{17}H_{17} \begin{cases} OH \\ OCH_3 \end{cases}$, ved OH Gruppen reagerer paa lignende Maade som ved OCH_3 Gruppen, blot at der dannes Vand i Stedet for Metylalkohol. Det gaar nemlig paa denne Maade for Paraoxykinolinets og for Kupreinets Vedkommende. De er sammensatte som henholdsvis Metoxykinolin og Kinin, kun at de ikke indeholder disse sidstnævnte OCH_3 , men OH i Stedet for, og dog danner de med Klorvand de samme -5-Klor-6 Oxykinolin — eller Cinchoninforbindelser som disse. Forskellen bliver kun, at der ikke dannes Metylalkohol. Jeg gentog da Forsøget med $2Cl_2$ (Klorvand). Ogsaa her tabte Klorlugten sig snart; men jeg fandt dog kun $\frac{2}{3}$ af den beregnede Mængde Metylalkohol.

Til Bestemmelse af Metoxylgruppen bruges nu udelukkende Zeisels Metode¹⁾. Kogning af Forbindelsen med rygende Jodbrinte (Vf. 1,7), hvorved der fraspaltes Jodmetyl, der ledes til en vinaandig Sølvnitratopløsning, hvorved fældes Sølvjodid, som vejes. Denne Metode fordrer et særligt Apparat og er i visse Tilfælde ikke let.

I mange Tilfælde kunde den her angivne Metode sikkert med Fordel anvendes til Paavisning og til kvantitativ Bestemmelse af Metoxylgruppen. Man kunde da dele Destillatet, der indeholder Metylalkoholen, i to Dele, og i den ene Del ilte den med Luft over ophedet Kobber til Formaldehyd, i den anden Del titrere Mængden ved Metoden med Kaliumdikromat.

Løvrigt har jeg endnu ikke undersøgt Metoden med Hensyn til Metoxylforbindelsernes Omdannelsesprodukter, der antagelig, ligesom for Kininets Vedkommende, maa bestaa af monoklorsubstituerede Fenoler.

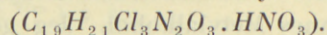
Indvirkning med $3Cl_2$ pr. Kininmolekule.

Jeg har i min tidligere Afhandling: Om Klorets Indvirkning paa Kinin S. 202 og flg. omtalt, at jeg efter dette Forhold fik dannet en Forbindelse, der ved Udsaltning med Kaliumnitrat fældedes som et hvidt, krystallinsk Nitrat, og at jeg fik et saadant hvidt Nitrat, hvad enten jeg behandlede en koncentreret saltsur Opløsning af Kininet med Klorluft eller med Klorvand; dog havde Krystallerne et forskelligt Udseende. Jeg havde neppe Forbindelsen i ganske ren Tilstand, men kunde dog bestemme Sammensætningen til at være $C_{19}H_{21}Cl_3N_2O_3 \cdot HNO_3$ for det, der var fremstillet ved Klorvand. Forbindelsen udmærkede sig ved at indeholde et aktivt Kloratom, der — ligesom Klor i Klorundersyring — frigør to Atomer Jod af Kaliumjodid, og endvidere udmærkede den sig ved, at den med Ammoniakvand gav et grønt Farvestof, det saakaldte Thalleiochin. Da Forbindelsen kan fremstilles af -5-Klor-6-

¹⁾ M. 6, S. 989 og M. 7, S. 406.

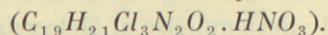
Oxycinchoninoxyklorid med Cl_2 (som Klorvand) (tidligere Afhandl. S. 205) og ved Svovlsyrning igen reduceres til denne Forbindelse, som jeg tidligere havde antaget for at være Dihydroketooxycinchonindiklorid, maa dens Konstitution være at opfatte paa tilsvarende Maade. Den maa ogsaa være at aflede af Cinchoninoxyklorid og maa indeholde to Kloratomer i Kinolingruppen ved Kulstofatomerne „5“ og „6“. I Overensstemmelse med en tilsvarende Kinolinforbindelse af Führer¹⁾, som han kalder -5-Diklor-6-Ketokinolin, og som han fremstillede ved at lede Klor til en vandig salt-sur Opløsning af -*p*-Oxykinolin, vil jeg kalde denne Forbindelse

-5-Diklor-6-Ketocinchoninoxykloridnitrat



Foruden af Kinin med 3 Molekuler Klor(vand) kunde jeg ogsaa fremstille Forbindelsen af Kininoxyklorid (se S. 4) med to Molekuler og af -5-Klor-6-Oxycinchoninoxyklorid (S. 10) med 1 Molekule; men ogsaa paa de to sidste Maader var det svært at faa den ganske ren. Derimod kunde jeg faa en tilsvarende ren Forbindelse af Hydroklorkinin med to Molekuler Klor(vand). Denne Forbindelse er da:

-5-Diklor-6-Ketocinchoninhydrokloridnitrat



Sammensætningen af denne Forbindelse kaster samme Lys over den tilsvarende, der er fremstillet af Kinin (eller Kininoxyklorid), som -5-Klor-6-Oxycinchoninhydroklorid over den tilsvarende Cinchoninoxyklorid; thi da den ikke kan optage Klor ved Vinylgruppen, hvor *HCl* er adderet, maa de andre to Atomer, den indeholder, findes i Kinolingruppen ved -5- og -6-.

Saltet viser sig under Mikroskopet som smaa Tavler, der ere næsten kvadratiske, i Reglen med to afskaarne modsatte Hjørner. Det er noget lettere opløseligt i Vand end det af Kinin (Kininoxyklorid) fremstillede. Opløsningen lugter af Klorundersyrning, og Stoffet kan igen fældes af denne ved Tilsætning af Ammoniumnitrat og kan saaledes paa en Maade omkrystalliseres. Opløsningen giver Thalleiochin med Ammoniakvand, og en vinaandig Opløsning frigør Jod af Kaliumjodid. Stoffet reagerer ogsaa paa Anilin som den tilsvarende Kininoxykloridforbindelse og forholder sig helt igennem ligesom denne; men jeg fik det ganske hvidt, og det holdt sig ganske hvidt, naar det blot var helt tørt og opbevarede i brunt Glas.

Ved Fremstillingen gik jeg ud fra Hydroklorkininnitrat, som blev opløst i lunkent Vand og hældt i et Overskud af Ammoniakvand, hvorved der ikke fraspaltedes mindste Spor af Klorbrinte. Bundfaldet blev opløst i Saltsyre (2 Mol.) og Vand, hvorefter der blev tilsat den for $2Cl_2$ beregnede Mængde Klorvand og derefter lidt efter lidt en stærk Opløsning af Kaliumnitrat. Efter et Par Timers Isafkøling samledes de udskilte Krystaller, udvaskedes ved god Afsugning og tørredes paa en porøs Lerplade i Mørke.

¹⁾ Archiv der Pharm. B. 244. 1906. S. 602.

Medens Udbyttet for det af Kinin fremstillede Stof neppe var Halvdelen af det beregnede (se tidligere Afhandl. S. 202), fik jeg her hele den beregnede Mængde. (Se ogsaa Kininoxyklorid S. 5). I et Tilfælde fik jeg af 10 grm. $C_{20}H_{25}ClN_2O_2 \cdot 2HNO_3$ 9,5 grm., i et andet af 13,5 grm. 13 grm., medens Teorien giver 98,35 $\%$.

Analyse.

Hele Klormængden (Carius' Metode).

I. 0,2098 grm. gav 0,1857 grm. $AgCl = 21,95 \%$ Cl .

II. 0,1977 " " 0,1801 " " = 22,53 " "

Aktivt Klor.

Til 0,4502 grm. brugt 18,9 ccm $n_{10} Na_2S_2O_3 = 0,06709$ grm. $Cl = 14,9 \%$ ($: 2 = 7,45 \%$).

Kvælstof (Dumas' Metode).

0,2111 grm. gav 16,6 ccm Kvælstof ved 21,5° og B. 767 mm = 8,97 $\%$ N.

0,2631 grm. gav $\left\{ \begin{array}{l} 0,4560 \text{ grm. } CO_2 = 47,34 \%$ Kulstof \\ 0,1149 " $H_2O = 4,88 \%$ Brint.

Stoffet var vandfrit.

	Fundet.	Beregnet for $C_{19}H_{21}Cl_3N_2O_2 \cdot HNO_3$.
Hele Klormængden I.	21,95.	22,26 $\%$
Aktivt Klor.....	7,45 $\%$	7,42 "
Kvælstof.....	8,97 "	8,78 "
Kulstof.....	47,34 "	47,64 "
Brint.....	4,88 "	4,65 "

Heraf ses, at denne Forbindelse indeholder to Kloratomer mere i Molekulet end Hydroklorkininet og disse maa (se S. 14) findes i Kinolingruppen.

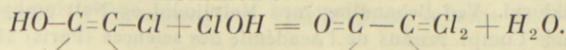
Til det samme Resultat er jeg kommen ved at fremstille den tilsvarende Forbindelse af Kinindiklorid opløst i saltholdigt Vand med saa meget Klorvand, som svarer til $2Cl_2$, og ved paafølgende Udsaltning med Kaliumnitrat. Nitrattet $C_{19}H_{20}Cl_4N_2O_2 \cdot HNO_3$ dannedes da i den beregnede Mængde som klare, farveløse Krystaller med krumme Flader (de minder om de bekendte Krystaller af Natrium-antimonat). Saltet viste ganske samme kemiske Reaktionen som det af Hydroklorkinin og det af Kinin eller Kininoxyklorid fremstillede.

Analyse.

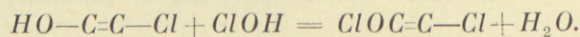
	Fundet.	Beregnet for $C_{19}H_{20}Cl_4N_2O_2 \cdot HNO_3$.
Hele Klormængden...	27,8 $\%$	27,6 $\%$
Aktivt Klor.....	6,92 "	6,9 "

Ogsaa her har Molekulet, Kinindiklorid, optaget to Kloratomer. Det indeholder selv to ved Vinylgruppen; men den nye Forbindelse indeholder endnu to, der altsaa maa findes i Kinolingruppen.

For de første 4 Kloratomers Indvirkning er der forud gjort Rede; her staar der nu tilbage at udrede, hvorledes de to sidste har reageret paa det ved de førstes Indvirkning opstaaede -5-Klor-6-Oxycinchoninoxyklorid. Det er ved Kulstofatomerne „5“ og „6“ i Kinolingruppen, at Omsætningen maa finde Sted, og den kunde formuleres saaledes for disses Vedkommende:



Naar Processen skrives saaledes, svarer den til den Formel, Führer opstillede for det af p. Oxykinolin opstaaede Stof, og Zincke har ligeledes fremstillet Forbindelser af Kinolin, der indeholder to Kloratomer bundne til samme Kulstofatom, og som viser lignende Egenskaber som den her omtalte Forbindelse navnlig frigøre Jod af Kaliumjodid; men der er ganske vist ikke Sikkerhed for, at Klorret ikke kunde være bundet som OCl i Hydroxylgruppen, hvorved ogsaa maatte opstaa en Forbindelse, som indeholdt et aktivt Kloratom. I saa Tilfælde maatte Reaktionsligningen skrives:



I Henhold til Zinckes og til Führers Arbejder har jeg nu antaget den 1ste Formel. Som omtalt (tidligere Afhandl.: Om Klorets Indvirkning paa Kinin, S. 27) er der en væsentlig Forskel paa Führers Diklorketokinolin- og min tilsvarende Cinchoninoxykloridforbindelse; hans faas i fri Tilstand, min som et Nitrat. Dog er dette et Mononitrat, Forbindelsen er ensyret, og ikke som -5-Klor-6-Oxycinchoninforbindelsen en tosyret Base, idet det indtraadte Kloratom gør den forandrede Kinolingruppe mere elektronegativ, saaledes at der ikke finder nogen Saltdannelse Sted ved dennes Kvælstofatom.

Hermed er det da vist, at disse tre Forbindelser af 1) Hydroklorkinin, 2) Kinin (eller Kininoxyklorid) og 3) af Kinindiklorid er analoge. De svarer til Formlerne 1) $C_{19}H_{21}Cl_3N_2O_2$, 2) $C_{19}H_{21}Cl_3N_2O_3$ og 3) $C_{19}H_{20}Cl_4N_2O_2$, bundne til 1 Molekule Salpetersyre. Da de ved Vinylgruppen indeholder henholdsvis 1) HCl , 2) $ClOH$ og 3) Cl_2 , indeholder de alle i Kinolingruppen to Kloratomer, hvoraf det ene er aktivt, frigør Jod af Kaliumjodid.

De dannes alle i den beregnede Mængde, ogsaa Diklorketocinchoninoxykloridnitratet, naar det fremstilles af Cinchoninoxyklorid (se S. 10). Kun naar det fremstilles af selve Kininet faas langt mindre, omtrent Halvdelen. Dette Forhold flinder sin Forklaring i den S. 5 fremsatte Formodning, at der ved de første to Kloratomers Indvirkning dannes to isomere $ClOH$ Additionsprodukter, hvoraf kun den ene ved de næste 4 Kloratomer omdannes videre til den Forbindelse, der her er Tale om.

Thalleiochin.

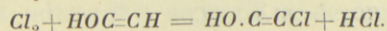
Dette grønne, men meget ubestandige Farvestof har jeg omtalt i min første Afhandling om Klorets Indvirkning paa Kinin. Et saadant grønt Farvestof dannes ikke alene af Kinin, men ogsaa af alle de Forbindelser, der fremkommer, naar Kininets Vinylgruppe mættes; saaledes faas det af Kinindiklorid eller -Dibromid af Hydroklorkinin og Kininoxyklorid, men ogsaa Monobromkinin og Dehydrokinin, og ligeledes Kuprein¹⁾ og Apokinin, giver Thalleiochin, og alle giver det paa samme

¹⁾ Kuprein svarer som bekendt til Kinin som en Fenol til en Anisol. Det opløses i Alkalier og farves brunrødt af Ferriklorid. Ved Behandling med Metyljodid og Natriumhydroxyd omdannes det til Kinin (Grimaux og Arnaud: Compt. rendus de l'Académie des sciences (Paris) 1891. T. 112. S. 374 og 766

Maade, nemlig ved at der til en svagt sur Opløsning først sættes Klorvand og derpaa Ammoniakvand. Ligeledes er det vist i denne Afhandling, at -5-Klor-6-Oxycinchonin-Oxyklorid eller -Hydroklorid giver det ved samme Behandling. Kun -5-Diklor-6-Ketocinchonin-Oxyklorid eller -Hydroklorid og -Diklorid giver det med Ammoniak alene uden Tilsætning af Klorvand. Der maa derfor mellem disse Dikloridketocinchoniner og Thalleiochinets være en nær Relation, og da disse Diklorketo-Forbindelsers Sammensætning nu i Følge det foregaaende kendes, kunde det forventes, at det ogsaa vilde være muligt at opklare Thalleiochinets Sammensætning. Imidlertid viste det sig ved mine tidligere Undersøgelser, at det ikke var muligt af det -5-Diklor-6-Ketocinchoninoxyloridnitrat, jeg havde fremstillet, at faa et Thalleiochin, der kunde analyseres. Det fundne Klorindhold passede ikke med Kvælstofmængden og laa imellem Værdierne for et og to Kloratomer pr. Molekule af det hvide Nitrat.

Grunden hertil maa jeg søge i, at dette hvide Nitrat ved Vinylgruppen foruden $ClOH$ ogsaa har indeholdt noget Cl_2 (se S. 4-5); men der er ogsaa en anden Grund, nemlig at Thalleiochinets har indeholdt lidt uforandret hvidt Nitrat, der jo er meget tungt opløseligt i Vand. Smaa Mængder af det kan derfor let være indhyllet af Thalleiochin og unddrage sig Omsætningen med Ammoniakvandet. Jeg har derfor nu ved at gaa ud fra det af Hydroklorokinin fremstillede hvide Nitrat, der er langt lettere opløseligt i Vand end det tilsvarende af Kinin (Kininoxylorid) fremstillede, faaet et bedre Resultat. Thalleiochinets maatte dog ogsaa deraf fremstilles med stor Omhu. Det hvide Nitrat blev i smaa Portioner opløst fuldstændig i Vand, og Opløsningen blev hurtigst muligt hældt i et Overskud af Ammoniakvand, hvorefter der blev tilsat noget Ammoniumkloridopløsning og Blandingen opvarmet til $c. 35^\circ$. Herved koagulerede Thalleiochinets med dyb grøn Farve og var nu let at udvaske. Paa denne Maade blev der af 5 grm. af det hvide Nitrat tilberedt 10 Portioner, der alle blandedes sammen og Bundfaldet filtreret fra den brungule Opløsning. Det blev nu udvasket, til det var ganske frit for Cl' , og tørret paa porøs Lerplade. Udbyttet var lidt over 3 grm. Filtratet indeholdt nemlig en forholdsvis betydelig Mængde, som ved forsigtig Inddampning for en Del udskiltes som brungule amorfe Korn eller som brune Lameller.

o. følgende Afhandl.). Kupreinet giver med $2Cl_2$ (som Klorvand) -5-Klor-6-Oxycinchoninoxylorid, altsaa ganske samme Forbindelse som Kinin giver. Det gule Diklorhydrat faas ganske paa samme Maade, som naar det fremstilles af Kinin, ved Udsaltning med Natriumklorid og ved Omkrystallisation af stærk Saltsyre. Kun dannes her ikke Metylalkohol, idet:



Man kan derfor ogsaa kalde Forbindelsen: Monoklorkupreinoxylorid, og det er værd at lægge Mærke til, at denne Forbindelse farves rødbrun af Ferriklorid, hvad Kupreinet ogsaa gør. Da Kupreinet med $2Cl_2$ giver denne Reaktion, følger deraf, at det med $3Cl_2$ (som Klorvand og ved Udsaltning med KNO_3) maa give det hvide -5-Diklor-6-Ketocinchoninoxyloridnitrat, og at det altsaa med Klorvand og Ammoniak maa give Thalleiochinreaktion. Jeg skal her gjøre opmærksom paa, at Kuprein ikke giver Herapathitreaktionen; men -5-Klor-6-Oxycinchoninforbindelserne gør det ligesom Kinin og alle de af dets Derivater, ved hvilke der er foretaget en Forandring ved Vinylgruppen, medens de iøvrigt er sammensatte som Kininet selv.

I det lufttørrede Thalleiochin bestemtes:

Klor efter Carius' Metode.

0,2255 grm. gav 0,0764 grm. $AgCl = 8,38\%$ Cl .

Kvælstofbestemmelse (Gunning Arnold).

0,3824 grm. gav NH_3 svarende til 19,4 ccm $n_{10} = 9,62\%$ N .

Ammoniakbestemmelse:

0,2772 grm. af samme lufttørrede Portion opløstes i lidt fortyndet Svovlsyre og destilleredes derefter med et rigeligt Overskud af Magnesia udrørt i Vand. 6,43 ccm n_{10} Syre i Forlaget var mættet af Ammoniakken = $3,24\%$ Kvælstof.

Af Forholdet mellem Klor og Kvælstofmængden ses, at Thalleiochinet for 1 Atom Klor indeholder 3 Atomer Kvælstof, nemlig:

$$Cl (35,5) : N_3 (42) = 8,38 : x; \quad x = 9,91.$$

Trækkes de $3,24\%$ Kvælstof, der er tilstede som Ammoniak, fra hele Kvælstofmængden, faas: $9,62 \div 3,24 = 6,38$. Heraf følger, at de to Kvælstofatomer findes i selve Alkaloidet, medens det tredje findes som Ammoniak.

I en anden Portion Thalleiochin, der var tørret i Vacuum (ved 1 mm Tryk) over Fosforsyreanhydrid, fandt jeg ved samme Metoder som ovenfor:

Klor $10,8\%$

Kvælstof $9,5\%$

Det meste af Ammoniakken var her gaaet bort under Tørringen, der var $0,65\%$ N som Ammoniak. Trækkes disse fra hele Kvælstofmængden, faas $9,5 \div 0,65 = 8,85\%$. Disse $8,85\%$ maa eltsaa være tilstede i selve Forbindelsen paa samme Sted — i og udenfor Kinolingroupen — hvor de findes i det hvide Nitrat eller i selve Kininet. Udregnes Kvælstofmængden efter: $Cl : N_2 = 10,8 : x$, faas $x = 8,52$, hvad der jo passer ret godt med det fundne $8,85\%$. Analyserne af disse to Thalleiochinprøver viser, at den Kvælstofmængde, Thalleiochinet indeholder udover N_2 pr. Molekule, er tilstede som Ammoniak.

Det lufttørrede Thalleiochin, hvori Cl , N og NH_3 var bestemt (se øverst paa Siden), blev nu tørret over Fosforsyreanhydrid i Vacuum (1 mm Tryk). Derefter stod det nogen Tid over Fosforsyreanhydrid ved almindeligt Tryk og lod sig nu let veje.

Klorbestemmelse (Carius).

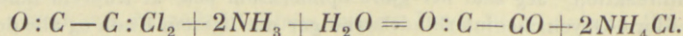
0,212 grm. gav 0,0849 grm. $AgCl = 9,91\%$ Cl .

Kvælstofbestemmelse (Gunning Arnold).

0,3132 grm. gav NH_3 svarende til 23,8 ccm $n_{10} HCl = 10,63\%$ N .

0,2529 grm. gav $\left\{ \begin{array}{l} 0,5660 \text{ grm. } CO_2 = 61,05\% \text{ } C. \\ 0,1461 \text{ grm. } H_2O = 6,46\% \text{ } H. \end{array} \right.$

Denne Analyse passer med, at Thalleiochinet er en løst sammensat Forbindelse med Ammoniak af -5-6-Diketocinchoninhydroklorid, der kunde tænkes opstaaet ifølge Omsætning med Ammoniak ved Kulstofatomerne 5 og 6, nemlig:



Der opstaaer altsaa herved -5-6-Diketocinchoninhydroklorid ($C_{19}H_{21}ClN_2O_3$), der har følgende elementære Sammensætning:

Kulstof	63,22 %
Brint	5,87 „
Kvælstof	7,77 „
Klor	9,84 „

For nu at kunne sammenligne de ved Analysen fundne Tal med de her beregnede maa man erindre, at den analyserede Forbindelse tillige indeholder noget Kvælstof som Ammoniak. Dette gjør den fundne Kulstofmængde for lav og den fundne Brintmængde for høj i Forhold til Molekuletallet for $C_{19}H_{21}ClN_2O_3$. Omregner man imidlertid Analysens Resultater, efter at have trukket Ammoniakkvælstoffet fra, og efter at have trukket den dertil svarende Brintmængde fra den fundne Brintmængde, giver Analysen følgende Tal.

Fundet (efter Fradrag af NH_3)	Beregnet for $C_{19}H_{21}ClN_2O_3$.
C 63,23 %	63,22 %
H 6,07 „	5,87 „
Cl 10,2 „	9,84 „
N 8,04 „	7,77 „

Som det ses, passer Analysens Resultater nu meget godt med Beregningen. Naar Klormængden er lidt for høj, ligger det vist i, at det, trods al Omhu ved Fremstillingen, er vanskeligt at faa Thalleiochinat ganske klorfrit, d. v. s. frit for Klor i Kinolingruppen. Der kan dog ikke være Tvivl om, at 2 af de 3 Kloratomer, Forbindelsen $C_{19}H_{21}Cl_3N_2O_2$ indeholder, er udtraadte ved Behandlingen med Ammoniak.

I Forbindelse med denne Reaktion skal jeg anføre et Forsøg, jeg foretog med Indvirkning af Ammoniak paa -5-Klor-6-Oxycinchoninhydrokloriddiklorhydrat.

Der blev afvejet 0,9569 grm. af dette Klorhydrat, der efter Beregning indeholder 27,96 % Klor i alt. Det blev opløst i 30 ccm Vand og 10 ccm 20 % holdig Ammoniakvand. Den klare, gule Opløsning blev hensat ovenpaa Vandbad ved c. 50°, og der begyndte snart efter at udskilles et stort gulgraat Bundfald, der efterhaanden forøgedes. Da Filtratet ikke gav mere Bundfald ved yderligere Opvarmning, afkøledes filtreredes, og Bundfaldet udvaskedes. Filtratet var gulbrunt, Udvaskningsvandet ganske farveløst og den dannede Forbindelse ganske uopløselig i Vand.

Filtrat + Udvaskningsvand blev gjort surt med Salpetersyre og fældet med Sølvnitrat. Klorsølvet vejede 0,8435 grm. = 0,2087 grm. Cl eller 21,8 % af den afvejede Mængde Klorhydrat, der indeholdt 27,96 % Cl. Der er altsaa af de 4 Kloratomer, denne Forbindelse indeholdt, udtraadt 3, de to Cl' og desforuden 1 af selve Alkaloidet.

Den dannede graagule Forbindelse blev lufttørret og undersøgt med Hensyn til Indhold af Klor og Kvælstof:

Klor (Carius' Metode).

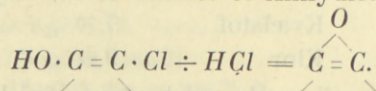
0,128 grm. gav 0,0539 grm. $AgCl$ = 10,42 % Cl.

Kvælstof (Gunning Arnold).

0,246 grm. gav NH_3 svarende til 13,0 ccm n_{10} = 7,48 % N.

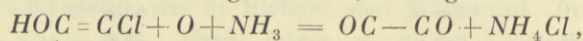
Efter disse Bestemmelser indeholder Forbindelsen et Kloratom og to Kvælstofatomer, idet der for 35,5 Dele Klor findes 25,5 Dele Kvælstof. Der er altsaa ikke,

som man kunde vente, dannet en Amidforbindelse; men Ammoniakken maa ligefrem have fraspaltet Klorbrinte, saa der er dannet et Anhydrid:



Det tilsvarende Kloroxycinchoninoxyklorid reagerer ogsaa let ved Opvarmning med Ammoniakvand, men her dannes en mørk rødbrun Opløsning og et næsten sort Bundfald, idet ogsaa Kloratomet ved Vinylgruppen angribes.

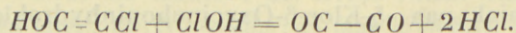
Denne Reaktion viser altsaa, at dette Kloratom, der staar i α Stilling til Hydroxylgruppen i Kinolingruppen allerede ved Indvirkning af Ammoniak ret let fraspaltes som Klorbrinte. Langt lettere sker dette, naar der samtidig foregaar en Indvirkning af et Iltningmiddel; men da erstattes Kloratomet af et Iltatom, idet den dobbelte Binding mellem Kulstofatomerne 5 og 6 hæves, nemlig



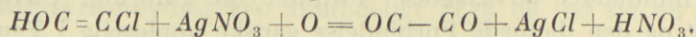
og saaledes opstaar da -5-6-Diketocinchoninoxyklorid, hvis Ammoniaksalt Thalleiochinin er.

I Overensstemmelse hermed kan man, har jeg fundet, danne Thalleiochinin paa flere Maader af -5-Klor-6-Oxycinchoninoxyklorid (eller Hydroklorid o. s. v.), naar man blot sørger for samtidig at lade et Iltningmiddel og et Stof, der kan binde Klorret, indvirke paa samme Tid.

1) Ved den sædvanlige Metode er det Klorundersyring, der virker under Dannelse af Klorbrinte, og det samme finder Sted, naar Nitratet af -5-Diklor-6-Oxycinchoninerne opløses (udrives) i Vand og der tilsættes Ammoniak, der binder Klorbrinten:



2) Hvis man til en vandig, kogende Opløsning af samme Oxykloriders Nitrat sætter Sølvnitrat, holder Opløsningen sig klar eller bliver kun svagt opaliserende; men saa snart man tilsætter Salpetersyre, kommer der straks et stort Bundfald af Klorsølv, Opløsningen bliver rød og giver nu med Overskud af NH_3 en stærkt grøn eller blaagrøn Farve. Det, der er foregaaet, maa være følgende:



Der udvikles lavere Kvælstofilter, og efter nogen Tids Inddampning af det røde Filtrat, efterat det ved nøjagtig Fældning med Saltsyre er befriet for Overskud af Sølv, forsvinder den grønne Farve, der fremkom med Ammoniak, idet der vel er dannet en Nitrosoforbindelse.

3) Sætter man til selve Oxyklorcinchoninbasen opløst i fortyndet Svovlsyre Sølvulfat, holder Opløsningen sig ogsaa klar og gulfarvet, men den antager straks rød Farve og udskiller et stort Bundfald af Klorsølv, naar der tilsættes en Opløsning af Kaliumpersulfat, og den giver nu stærk blaagrøn Farve med Ammoniak.

4) Opløser man Oxyklorcinchoninbasen i fortyndet Svovlsyre og opvarmer den meget forsigtig med lidt Blyoverilte, bliver Opløsningen rød og giver stærk Thalleiochinreaktion med Ammoniak. Ved Inddampning af Opløsningen fik jeg ved Hen-

stand udskilt sort-røde Krystaller, der var tungtopløselige i Vand, og som efter fuldstændig Udvaskning opløstes i varmt Vand og da gav en stærk grøn eller blaa-grøn Farve med Ammoniak.

Det var nu af stor Interesse at underkaste den med disse Cinchoninforbindelser analoge -5-Klor-6-Oxykinolin (Orthoklorparaoxykinolin) de samme Reaktionen, da jeg herved maatte komme til den af Mathëus¹⁾ ad anden Vej fremstillede Kinolindiketon. Mathëus fremstillede denne Forbindelse af den tilsvarende Orthoamidoparaoxykinolin ved Iltning i svovlsur Vædske med Ferriklorid. Herved udskilte der sig mørkrøde Krystaller af et Sulfat, som ved Baryumkloridopløsning omsattes til Klorhydratet, der krystalliserede i gule Naale. En Opløsning af disse gav med Svovlsyre straks rød-gule Krystalplader af Sulfatet, og med Ammoniakvand gav Saltene en blaa-grøn Farve. Ved nu at prøve de ovenfor nævnte Metoder til Dannelse af Thalleiochin paa den nævnte Klorparaoxykinolin fik jeg i alle Tilfælde af den dannede røde Opløsning stærk blaa-grøn Farve med Ammoniak, og ved alle tre Metoder 1) med Blyoverilte og Svovlsyre, 2) ved Klorvand i svovlsur Vædske og 3) ved Sølvulfat og Kaliumpersulfat og Svovlsyre fik jeg efter Inddampning og Henstand udskilt mørkrøde Krystaller, der med Baryumklorid omsatte sig til et Klorhydrat, der ganske svarede til det af Mathëus beskrevne (rød-gule Krystalnaale), og som gav Thalleiochinreaktion med Ammoniak. Efter disse Forsøg, og særlig da Behandlingen med Klorvand (*ClOH*) ogsaa førte til Dannelsen af Kinolindiketonsulfat, kan der ikke være Tvivl om, at det af Führer²⁾ fremstillede „Thalleiochinolin“ er en Ammoniakforbindelse af nævnte Diketon. Da nu Thalleiochindannelsen af Kinin med Hensyn til Indvirkningen af de sidste to Kloratomer er analog med den her nævnte Proces, er en Indvirkning paa en substitueret -5-Klor-6-Oxykinolin (5-Klor-6-Oxycinchoninoxyklorid) med to Kloratomer, og da jeg yderligere ved Behandling af denne sidstnævnte Forbindelse med Blyoverilte og Svovlsyre³⁾ har faaet dannet et rødt Diketonsulfat, der gav Thalleiochinreaktion, kan der heller ikke være Tvivl om, at Thalleiochin er en Ammoniakforbindelse af -5-6-Diketocinchoninoxyklorid.

H. Führers Anskuelse om S sammensætningen af det grønne Farvestof, han har fremstillet af -5-Klor-6-Oxykinolin med Paroxykinolin som Udgangspunkt, har jeg udførlig omtalt i min tidligere Afhandling. De passer ikke med de Erfaringer, jeg har fremsat her; dog maa det bemærkes, at Führer i et Tillæg til sin Afhandling har udtalt den Formodning, at „Thalleiochinolinet“, som han kunde faa af Diklorketokinolin (ligesom jeg af Diklorketocinchoninernes Nitrater kunde faa Thalleiochin), kunde være identisk med det grønne Farvestof, Mathëus fik af Kinolindiketon med Ammoniak. Hvorvidt Metoxykinolin overhovedet kan danne Thalleiochin, og hvor-

¹⁾ Ber. d. D. chem. Ges. 21. S. 1887.

²⁾ Archiv der Pharm. B. 244 (1906) S. 602.

³⁾ Dette forklarer, at man kan faa Thalleiochin dannet af Kinin alene ved Opvarmning med Blyoverilte og Svovlsyre, thi hvad enten der herved sker en Iltning ved Vinylgruppen — Dannelse af Myresyre og Chitenin (Skraup. B. 12. S. 1104) — eller ikke, maa der sikkert i Kinolingruppen ske en Iltning ved Kulstofatomerne „5“ og „6“, hvoraf der maa resultere en substitueret Kinolindiketon.

ledes Kinin gør det, har Führer ikke kunnet undersøge, og andre Kemikere, der har beskæftiget sig med Thalleiochinspørgsmaalet, er ikke gaaet nærmere ind paa Spørgsmaalets Kemi, saaledes E. COMMANDUCCI og J. VONDRASEK.¹⁾ Deres Arbejder bringer ingen Oplysninger. Sidstnævnte mener at have fundet, at der pr. Kininmolekule bruges 3 Kloratomer til Thalleiochindannelse, medens der i Virkeligheden bruges 6. Den eneste Vej, der har kunnet føre til Maalet, er den, Skridt for Skridt at følge de kemiske Omsætninger ved Klorets Indvirkning, saaledes som jeg her har gjort det.

¹⁾ Chem. Zentralbl. B. 81 (1910) S. 1885. Ibid. B. 79 (1908) S. 833.

Jeg tillader mig her at bringe Carlsbergfondet min bedste Tak for den Understøttelse, hvormed det har bidraget til dette Arbejdes Fremme.

København 1914.

A. Christensen.