

## 330. Johannes Sielisch: Über das Pikrotoxin.

(Zweite Mitteilung.)

[Aus der Pharmazeut. Abteilung des Chem. Laboratoriums zu Göttingen.]

(Eingegangen am 14. August 1912.)

Nachdem ich in der ersten Mitteilung<sup>1)</sup> das Pikrotoxin als eine leicht in die Spaltungsprodukte Pikrotoxinin und Pikrotin zerfallende Verbindung charakterisiert habe, möchte ich nun über einige Umwandlungen dieser Spaltungsprodukte und deren nahe verwandtschaftliche Beziehungen berichten, indem sowohl Pikrotoxinin als auch Pikrotin den gleichen Zerfall in Aceton und einen Körper  $C_{12}H_{14}O_2$  erleiden.

## 1. Die Abspaltung von Aceton.

Hinweise auf eine Abspaltung von Aceton aus dem Pikrotoxin selbst finden sich bereits in der älteren Literatur. Barth<sup>2)</sup> erhielt bei der Destillation von Pikrotoxin mit Ätzkalk ein wie Metaceton riechendes Öl, und Schmidt und Löwenhardt<sup>3)</sup> beobachteten bei der Destillation mit Natronkalk neben anderen, nicht charakterisierbaren Produkten anscheinend Aceton (Geruch und Überführbarkeit in Jodoform). Da ihnen die Kalischmelze bei totalem Zerfall des Moleküls aber auch Essigsäure lieferte, so erklärt sich das Auftreten von Aceton bei der Kalk-Destillation auch sekundär, ohne Vorbildung des Acetons im Pikrotoxin-Molekül selbst. Neuerdings beobachtete dann auch Horrmann<sup>4)</sup>, daß Pikrotoxinin und Pikrotin beim Erhitzen mit einem Überschuß von Alkali Aceton abspalten.

Daß aber Aceton aus dem Pikrotoxin selbst und aus beiden Spaltungsprodukten sehr leicht und zwar hydrolytisch entsteht, im Molekül dieser Verbindungen also vorgebildet ist, zeigt die Behandlung dieser Körper mit *n*-Kalilauge. Hierbei wird aus dem Pikrotoxinin und Pikrotin je ein Molekül Aceton abgespalten.

Werden 6 g Pikrotin (oder Pikrotoxinin oder Pikrotoxin) mit 60 ccm  $\frac{1}{2}$ -*n*. Kalilauge versetzt, so tritt sofort Lösung ein, und bei der Destillation gehen alsbald reichliche Mengen Aceton über. Es wurde, außer durch den Geruch, identifiziert durch 1. Überführung in Jodoform, 2. den Legalschen Nachweis (Färbungen mit Nitroprussidnatrium), 3. den Quecksilbergehalt des Filtrates nach dem Be-

<sup>1)</sup> A. 391, 1, [1912]. <sup>2)</sup> Sitzungsber. Akad. Wiss. Wien 48 [2], 25 [1863].<sup>3)</sup> B. 14, 817 [1881].<sup>4)</sup> B. 45, 2092 [1912].

handeln mit Sublimat und Kalilauge, 4. Überführung in Dibenzalacetone<sup>1)</sup> vom Schmp. 112°.

Da jedoch die gesamte Menge des Acetons außerordentlich langsam überdestilliert — Aceton liefert ja bei der Behandlung mit Alkali Mesityloxyd<sup>2)</sup> und Phoron, die beim Verdünnen erst allmählich wieder gespalten werden —, so konnte bei der unter wiederholtem Nachfüllen von Wasser fortgesetzten Destillation noch viele Stunden hindurch übergehendes Aceton nachgewiesen werden. Eine quantitative Bestimmung des Acetons im Destillat wurde wiederholt versucht, ergab aber, für 1 Molekül Aceton berechnet, nicht annähernd richtige Werte.

Auf folgendem Wege konnte jedoch das aus den drei Pikrotoxinkörpern abgespaltene Aceton unter Benutzung der Methode von Messinger<sup>3)</sup> sehr angenähert bestimmt werden.

Eine abgewogene Menge Pikrotoxin (Pikrotoxinin oder Pikrotin) wurde im Druckrohr mit 30 ccm *n*-Kalilauge etwa 5 Stunden auf 100° erhitzt, der Inhalt quantitativ in einen Erlenmeyer mit eingeschliffenem Glasstopfen (Jodkolben) gebracht und unter Schütteln langsam 100 ccm  $\frac{1}{10}$ -*n*. Jodlösung zugegeben. Es wurde einige Minuten tüchtig geschüttelt, mit 30 ccm *n*-Salzsäure versetzt und das unverbrauchte Jod mit  $\frac{1}{10}$ -*n*. Natriumbiosulfat zurückgemessen.

1. Pikrotin: angewandt 0.4586 g, berechnet 0.0858 g Aceton, verbraucht an Jodlösung 81.2 ccm = 0.0785 g Aceton: 92 %.
2. Pikrotoxinin: angewandt 0.4368 g, berechnet 0.0867 g Aceton, verbraucht an Jodlösung 84.4 ccm = 0.0816 g Aceton: 94 %.
3. Pikrotoxin: angewandt 0.4410 g, berechnet 0.0850 g Aceton, verbraucht an Jodlösung 79.0 ccm = 0.0764 g Aceton: 90 %.

Der stets etwas zu gering gefundene Wert an Aceton erklärt sich wahrscheinlich auch hier durch Bildung geringer Mengen von Mesityloxyd, wenn auch letzteres nach den Literaturangaben bereits durch Kalilauge von 10 % in Aceton gespalten werden soll. Als Pikrotoxin wurde direkt das käufliche Präparat verwendet.

Diese leichte Abspaltung des Acetons aus Pikrotoxin leistet nun vor allem in toxikologischer Hinsicht ausgezeichnete Dienste als Reaktion auf Pikrotoxin, für das bisher nur sehr wenig scharfe und zuverlässige Identitätsreaktionen bekannt sind. Eine Spur Pikrotoxin mit einigen Tropfen Natronlauge bis zum Sieden erhitzt, gibt nach dem Abkühlen mit einigen Tropfen Jodlösung die Jodoform-Reaktion,

<sup>1)</sup> Claisen und Ponder, A. 223, 143 [1884].

<sup>2)</sup> Wird Pikrotoxin mit Natronkalk oder starker Kalilauge im Reagenzglas erhitzt, so tritt sofort der intensive Pfefferminzgeruch des Mesityloxyds auf.

<sup>3)</sup> Messinger und Collischonn, Fr. 1890, 562.

und da auf diesem Wege noch 0.08 mg Aceton nachweisbar sind, so lassen sich auch so die minimalsten Mengen Pikrotoxin nachweisen. Anderen Ortes werde ich ausführlicher über diese Reaktion zum toxikologischen Nachweis des Pikrotoxins berichten.

## II. Die Verwandtschaft des Pikrotoxinins und Pikrotins.

Sowohl das Pikrotoxinin als auch das Pikrotin lassen sich unter den gleichen Bedingungen in Aceton und einen Körper  $C_{12}H_{14}O_2$  spalten.

1. **Pikrotin:** Werden 20 g Pikrotin mit 60 ccm konzentrierter Salzsäure im Kölbchen über freier Flamme zur Lösung gebracht, die so in 5–10 Minuten erfolgt, alsdann mehrere Stunden unter Rückfluß gekocht, so setzt sich allmählich ein dunkles Öl zu Boden. Der Inhalt des Kolbens wird in einer Porzellanschale wiederholt mit kleinen Mengen konzentrierter Salzsäure eingengt. Der Rückstand wird in einem Kolben mit Kalilauge stark alkalisch gemacht und mit Wasserdampf behandelt, der ein in der Vorlage leicht krystallinisch erstarrendes Öl überführt. Aus Äther oder Alkohol umkrystallisiert, ist der Körper sofort rein und hat den Schmp.  $84^{\circ}$ . Die Ausbeute beträgt etwa 25 % des Ausgangsmaterials. Als Rückstand im Kolben bleibt ein Harz, das sich bisher jeder weiteren Aufarbeitung entzog.

2. **Pikrotoxinin:** Reines, absolut pikrotinfreies Pikrotoxinin vom Schmp.  $206-207^{\circ}$  erleidet unter der ganz analogen Behandlung dieselbe Spaltung in den flüchtigen Körper von Schmp.  $84^{\circ}$ . Auch hier verharzte ein Teil, und die Ausbeute betrug gleichfalls etwa 25 % des Ausgangsmaterials.

3. **Pikrotoxin:** Auch Pikrotoxin selbst erleidet, wenn ganz entsprechend behandelt, die gleiche Spaltung. Man konnte daher, um zu dem flüchtigen Körper zu gelangen, nunmehr direkt vom Pikrotoxin ausgehen.

Weiter zeigte sich die wichtige Tatsache, daß bei allen drei Pikrotoxinkörpern, neben dem mit Wasserdampf flüchtigen Körper, auch stets Aceton übergeht, welches gleichzeitig entsteht, denn es konnte bei der Destillation stundenlang nachgewiesen werden, solange noch das erstarrende Öl selbst übergeht.

Der Körper vom Schmp.  $84^{\circ}$  ist in Wasser nahezu unlöslich, leicht löslich in fast allen organischen Lösungsmitteln, besitzt einen charakteristischen Geschmack und, mit Wasserdämpfen verflüchtigt, einen erfrischenden, eigentümlichen Geruch. Er setzt sich schwer mit Wasser, destilliert im Vakuum (12 mm) unzersetzt bei  $162^{\circ}$  und ist von großer Beständigkeit: er wird durch 5-stündiges Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure im Einschlußrohr bei  $170^{\circ}$  nicht verändert, löst sich in konzentrierter Schwefelsäure und wird nach mehrstündigem Verweilen darin unverändert wieder ausgefällt.

Zur Analyse wurde sowohl das aus Pikrotoxinin wie aus Pikrotin stammende Präparat gebracht.

I. Aus Pikrotin: 0.1789 g Sbst.: 0.4964 g CO<sub>2</sub>, 0.1247 g H<sub>2</sub>O. — 0.1991 g Sbst.: 0.5514 g CO<sub>2</sub>, 0.1406 g H<sub>2</sub>O. — 0.1826 g Sbst.: 0.5075 g CO<sub>2</sub>, 0.1217 g H<sub>2</sub>O. — 0.2943 g Sbst.: 0.8142 g CO<sub>2</sub>, 0.1947 g H<sub>2</sub>O.

II. Aus Pikrotoxinin: 0.3484 g Sbst.: 0.9666 g CO<sub>2</sub>, 0.2349 g H<sub>2</sub>O. — 0.1489 g Sbst.: 0.4126 g CO<sub>2</sub>, 0.1069 g H<sub>2</sub>O. — 0.1447 g Sbst.: 0.4017 g CO<sub>2</sub>, 0.0913 g H<sub>2</sub>O.



Ber. C 75.8,

H 7.4.

Gef. » 75.7, 75.5, 75.8, 75.5, 75.7, 75.8, 75.7, » 7.8, 7.9, 7.5, 7.4, 7.5, 8.0, 7.0.

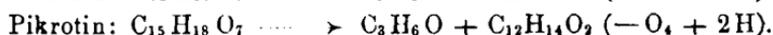
0.4649 g Sbst. geben in 21 g Benzol eine Depression von 0.600°.

0.6557 g Sbst. geben in 22 g Benzol eine Depression von 0.743°.

Mol.-Gew. Ber. 190. Gef. 186, 201.

Es ergibt sich, daß Pikrotoxinin, C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>, und Pikrotin, C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub>, die beide nur um den Gehalt an H<sub>2</sub>O differieren, eine sehr nahe verwandte Konstitution<sup>1)</sup> besitzen müssen.

Die Vorgänge bei der Spaltung der Pikrotoxinkörper in dieses Abbauprodukt und in Aceton lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:



Eine Deutung, wie die Spaltung im einzelnen verläuft, ist aus diesem Ergebnis noch nicht zu entnehmen. Der ursprüngliche Kohlenstoffgehalt findet sich zwar in den Bruchstücken wieder; nach dem Sauerstoffverluste zu urteilen, hat das Pikrotoxininmolekül aber 3 Mol. Wasser und das Pikrotinmolekül 4 Mol. Wasser verloren. Daß sich dieser Vorgang aber nicht als einfacher hydrolytischer Prozeß abspielt, beweist der hohe Wasserstoffgehalt der Bruchstücke und auch die weitgehende Verharzung bei der Reaktion. Die weitere Untersuchung wird ergeben, ob hierbei nicht das starke Reduktionsvermögen des Pikrotoxinins und Pikrotins eine Rolle spielt, indem unter dem Einfluß der Kalilauge ein Teil der Substanz auf einen anderen reduzierend einwirkt und selbst dabei verharzt.

Da alle drei Pikrotoxinkörper bei der direkten Behandlung mit Kalilauge zwar Aceton abspalten, sich aber aus dem Rückstand der Körper C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> nicht gewinnen läßt, wohl aber nach voraufgegangener Behandlung mit konzentrierter Salzsäure, so scheint sich unter dem Einfluß der Salzsäure eine Umlagerung zu vollziehen, die dann die erwähnte Spaltung ermöglicht.

<sup>1)</sup> Auch Angelico (G. 41, I, 46 [1911]) erhielt aus Pikrotoxinin und aus Pikrotin mit Phosphor und Jodwasserstoffsäure identische Abbauprodukte.

Von den Versuchen, die ich anstellte, um den Körper  $C_{12}H_{14}O_2$  aufzuklären, sei bemerkt, daß sich die Funktionen seiner Sauerstoffatome bisher jedem Nachweis entzogen haben; er tritt weder mit den Keton-Reagenzien in Reaktion, noch ist er acetylierbar, wird auch von Phosphorpentachlorid und von alkoholischem Kali nicht angegriffen. Die weitere Aufarbeitung behalte ich mir vor.

Einwirkung von Jodwasserstoffsäure auf den Körper  
 $C_{12}H_{14}O_2$ .

Durch konzentrierte Jodwasserstoffsäure gelang es mir, den Körper zum Kohlenwasserstoff abzubauen. Je 5 g Substanz wurden mit 1 g rotem Phosphor und 12 ccm rauchender Jodwasserstoffsäure (spez. Gew. 1.9) im Einschlußrohr 5 Stunden auf  $240-250^\circ$  erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit schwefliger Säure zur Entfernung des Jods versetzt und der als Öl auf der Flüssigkeit schwimmende Kohlenwasserstoff mit Wasserdämpfen abgeblasen. Die Ausbeute an jeder Portion beträgt ca. 3 ccm. Mehrere vereinigte Portionen wurden nun mit alkoholfreiem Äther extrahiert, der Ätherauszug getrocknet, der Äther abdestilliert und der etwa 12 ccm betragende Rückstand der fraktionierten Destillation im Vakuum unterworfen.

12 mm: 1.  $50-98^\circ$  1 ccm; 2.  $98-115^\circ$  die Hauptmenge; 3.  $117-150^\circ$  wenige Tropfen.

Die zweite Fraktion stellte einen intensiv petroleumartig riechenden, stark lichtbrechenden, leicht beweglichen Kohlenwasserstoff dar; er entfärbte Kaliumpermanganat und Brom in der Kälte und wurde daher mit einprozentiger Kaliumpermanganatlösung bis zur bleibenden Violettfärbung unter Schütteln versetzt und wiederum mit Wasserdampf behandelt. Das Destillat wurde, wie vorher, mit Äther behandelt und von neuem im Vakuum fraktioniert destilliert.

9 mm: 1.  $70-90^\circ$  etwa 10 Tropfen; 2.  $90-100^\circ$  die Hauptmenge; 3.  $110-120^\circ$  wenige Tropfen.

Die mittlere Fraktion wurde von neuem destilliert.

9 mm: 1.  $80-90^\circ$  wenige Tropfen; 2.  $90-100^\circ$  die Hauptmenge, die ziemlich konstant bei  $95^\circ$  übergang; 3.  $100-110^\circ$  geringer Nachlauf.

Die Mittelfraktion wurde zur Analyse gebracht:

0.1364 g Sbst.: 0.4390 g  $CO_2$ , 0.1509 g  $H_2O$ . — 0.1124 g Sbst.: 0.3625 g  $CO_2$ , 0.1257 g  $H_2O$ .

|                  |      |   |        |   |                 |
|------------------|------|---|--------|---|-----------------|
| $C_{12}H_{18}$   | Ber. | C | 88.90, | H | 11.1            |
| • $C_{12}H_{20}$ | »    | » | 87.80, | » | 12.2            |
| $C_{12}H_{22}$   | »    | » | 86.80, | » | 13.2            |
|                  | Gef. | » | 87.80, | » | 12.4 (100.20 %) |
|                  | »    | » | 87.96, | » | 12.5 (100.46 %) |

wonach auf die Formel  $C_{12}H_{20}$  geschlossen werden muß. Der angenommene Kohlenstoffgehalt ( $C_{12}$ ) wurde durch die Molekulargewichtsbestimmung festgelegt:

0.1677 g Sbst. geben in 18.6 g Benzol eine Erniedrigung von 0.275°. — 0.3417 g Sbst.: 0.562° Erniedrigung. — 0.2438 g Sbst.: 16.3 g Benzol, Erniedrigung: 0.457°. — 0.4329 g Sbst.: Erniedrigung: 0.823°.

Mol.-Gew. für  $C_{12}H_{20}$ . Ber. 164. Gef. 167, 165, 166.5, 164.

Das spez. Gew. wurde zu 0.3951 g gefunden.

Nach Verbrennung und Mol.-Gew.-Bestimmung kommt also dem Kohlenwasserstoff die Formel  $C_{12}H_{20}$  zu; es ist also bei der Reduktion des Körpers  $C_{12}H_{20}O_2$  das vollständige C-Skelett erhalten geblieben.

### III. Umwandlungsprodukte des Pikrotoxinins.

Während das Pikrotoxinin selbst bei fast allen Eingriffen völlig verharzt, läßt sich das Monobrom-pikrotoxinin viel besser verarbeiten; es gelang mir, zu einer Reihe von Derivaten zu gelangen.

#### Monoacetyl-brom-pikrotoxinin.

3 g Brom-pikrotoxinin werden entweder in 20 ccm Chloroform suspendiert und mit 5 ccm Acetylchlorid oder mit 10 ccm Essigsäureanhydrid 3—4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Der beim Einengen hinterbleibende Rückstand wird auf Ton abgepreßt, aus verdünntem Alkohol umkristallisiert und liefert in beiden Fällen centimeterlange Nadeln vom Schmp. 268°.

Die Analyse (Dennstedt) der beiden Präparate zeigt, daß Monoacetyl-brom-pikrotoxinin vorliegt.

0.2512 g Sbst.: 0.4529 g  $CO_2$ , 0.0918 g  $H_2O$ , 0.0488 g Br. — 0.2331 g Sbst.: 0.4224 g  $CO_2$ , 0.0893 g  $H_2O$ , 0.0448 g Br.

$C_{15}H_{14}BrO_6(C_2H_3O)$ . Ber. C 49.38, H 4.15, Br 19.4.

Gef. > 49.2, 49.4, > 4.2, 4.3, > 19.4, 19.2.

Im Brom-pikrotoxinin ist also eine Hydroxylgruppe vorhanden.

#### Oxydation des Brom-pikrotoxinins.

Während das Brom-pikrotoxinin gegen Kaliumpermanganat und Chromsäure sehr widerstandsfähig ist, wird es von konzentrierter Salpetersäure leicht in eine zweibasische Säure verwandelt. 15 g Brom-pikrotoxinin werden mit 25 ccm konzentrierter Salpetersäure auf dem Wasserbade erwärmt; sobald nach Verlauf von etwa einer Stunde die lebhaft entwickelte Entwicklung von Stickoxyden nachgelassen hat, wird die Flüssigkeit unter wiederholtem Zusatz von kleinen Mengen Wasser, schließlich, um die Salpetersäure möglichst zu entfernen, mit wenig Methylalkohol eingeengt und im Trockenschrank bei 130° vollständig ausgetrocknet. Das Oxydationsprodukt wird aus Wasser leicht

rein erhalten und krystallisiert meist in langen Nadeln, die in den organischen Lösungsmitteln, abgesehen von den Kohlenwasserstoffen, leicht löslich sind. Es besitzt stark saure Eigenschaften, schmeckt nicht mehr bitter und hat den Schmp. 184°.

0.2402 g Sbst. (lufttrocken): 0.3441 g CO<sub>2</sub>, 0.0961 g H<sub>2</sub>O. — 0.3313 g Sbst.: 0.4774 g CO<sub>2</sub>, 0.1320 g H<sub>2</sub>O. — 0.2954 g Sbst.: 0.1393 g AgBr. — 0.2047 g Sbst.: 0.0979 g AgBr. — Nach Dennstedt: 0.3138 g Sbst.: 0.4733 g CO<sub>2</sub>, 0.1370 g H<sub>2</sub>O, 0.0666 g Br. — 0.3400 g Sbst.: 0.4855 g CO<sub>2</sub>, 0.1407 g H<sub>2</sub>O, 0.0677 g Br.

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>7</sub> + 2H<sub>2</sub>O. Ber. C 39.09, H 4.8, Br 20.03.

Nach Liebig: Gef. » 39.1, 39.3, » 4.5, 4.5, » 20.1, 20.3.

» Dennstedt: » » 38.8, 38.9, » 4.7, 4.6, » 19.9, 19.9.

0.2946 g Sbst. (bei 120° entwässert): 0.4584 g CO<sub>2</sub>, 0.1057 g H<sub>2</sub>O, 0.0646 g Br. — 0.1775 g Sbst.: 0.2799 g CO<sub>2</sub>, 0.0740 g H<sub>2</sub>O, 0.0388 g Br.

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>7</sub>. Ber. C 42.97, H 4.2, Br 22.0.

Gef. » 42.5, 43.0, » 4.0, 4.6, » 21.9, 21.9.

Die Titration erwies die Substanz als eine zweibasische Säure:

0.3164 g Sbst. verbr. 15.3 ccm  $\frac{1}{10}$ -n. KOH; ber. 15.9 ccm.

0.4326 g » » 21.1 »  $\frac{1}{10}$ -n. » » 21.7 »

Von den 7 O-Atomen werden 4 durch die Carboxylgruppen charakterisiert. Zur Bestimmung der restierenden 3 O-Atome wurde die Säure längere Zeit mit überschüssiger Kalilauge gekocht, zur Untersuchung, ob die Lactongruppe des Ausgangsmaterials erhalten geblieben war. Es trat jedoch keine Aufspaltung ein, die Säure konnte nach dem Neutralisieren mit Salzsäure unverändert wiedergewonnen werden. Ebensowenig konnte eine CO-Gruppe nachgewiesen werden, die Säure reagierte weder mit Semicarbazid, noch Phenylhydrazin. Durch die

#### Acetylierung

konnte jedoch die Existenz einer Hydroxylgruppe nachgewiesen werden:

4 g Sbst. wurden mit 10 ccm Essigsäureanhydrid oder überschüssigem Acetylchlorid 4 Stunden gekocht, das Acetylierungsmittel abdestilliert und mit Wasser versetzt, wobei das Acetylprodukt ausfiel; auf Ton abgepreßt und mit Tierkohle aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert, hinterblieb in beiden Fällen die acetylierte Säure in Krystallnadeln, die gegen 200° erweichen, um bei 214° zu schmelzen.

0.5016 g Sbst. (bei 120° getr.): 0.8133 g CO<sub>2</sub>, 0.1872 g H<sub>2</sub>O, 0.0999 g Br. — 0.2404 g Sbst.: 0.3903 g CO<sub>2</sub>, 0.1035 g H<sub>2</sub>O, 0.0475 g Br.

C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>BrO<sub>7</sub>(C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O). Ber. C 44.4, H 4.2, Br 19.7.

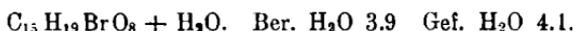
Gef. » 44.2, 44.3, » 4.2, 4.8, » 19.9, 19.8.

Hiernach muß die Säure vom Schmp. 184° als eine Oxy-dicarbonsäure angesehen werden:  $C_{11}H_{19}BrO_3$   $\left\{ \begin{array}{l} COOH \\ COOH \\ OH. \end{array} \right.$

### Einwirkung von Chlor- und Bromwasserstoffsäure auf Brom-pikrotoxinin.

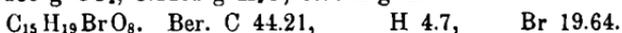
#### 1. Brom-pikrotoxinin und Chlorwasserstoffsäure.

12.5 g Brom-pikrotoxinin werden mit 50 ccm konz. Salzsäure unter Schütteln über freier Flamme erwärmt, wobei nach einigen Minuten Lösung eintritt; nun wird noch eine Stunde unter Rückfluß gekocht, eingeeengt und der krystallinische Rückstand aus Wasser umkrystallisiert. Matte, weiße Nadeln, die bei schnellem Erhitzen bei 223° schmelzen. Die Substanz schmeckt nicht mehr bitter, ist stark sauer und enthält 1 Mol. Krystallwasser. 0.3475 g Sbst., lufttrocken, verloren bei 140° 0.0135 g H<sub>2</sub>O.



Die Analyse der entwässerten Substanz lieferte die Werte:

0.3341 g Sbst.: 0.5570 g CO<sub>2</sub>, 0.1514 g H<sub>2</sub>O, 0.0669 g Br. — 0.3253 g Sbst.: 0.5239 g CO<sub>2</sub>, 0.1402 g H<sub>2</sub>O, 0.0644 g Br.



Gef. » 44.2, 43.9, » 4.9, 4.8, » 19.4, 19.8.

Die Titration charakterisierte die Substanz als einbasische Säure:

1.7928 g lufttrockne Sbst. brauchten 41.4 ccm  $\frac{1}{10}$ -n. KOH, ber. 41.2 ccm.

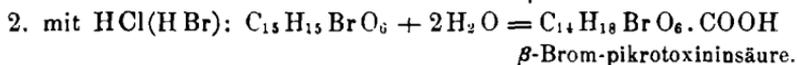
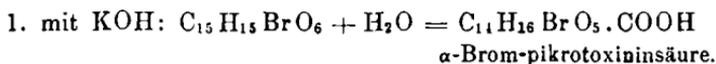
#### 2. Brom-pikrotoxinin und Bromwasserstoffsäure.

Die Behandlung des Brom-pikrotoxinins mit starker Bromwasserstoffsäure führt zur selben Substanz. Die Darstellung erfolgt analog wie mit Salzsäure, nur ist die Ausbeute geringer und tritt zum Teil Verharzung ein. Mit Tierkohle gereinigt, resultierte dieselbe Säure vom Schmp. 223°.

Die mit Chlor- und Bromwasserstoffsäure aus Brom-pikrotoxinin, C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>BrO<sub>6</sub>, entstandene Säure C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>BrO<sub>8</sub> leitet sich daraus durch Aufnahme zweier Mole Wasser ab, ich möchte sie als β-Brom-pikrotoxininsäure bezeichnen, während Meyer und Bruger<sup>1)</sup> aus demselben Brom-pikrotoxinin mit Kalilauge zu einer Brom-pikrotoxininsäure, die ich nun α-Brom-pikrotoxininsäure benennen möchte, unter Aufnahme von 1 Mol. Wasser gelangten.

<sup>1)</sup> B. 31, 2958 [1898].

Es bestehen also die Übergänge:



Auf Grund dieser Beziehungen lag die Vermutung nahe, daß auch die  $\alpha$ -Brom-pikrotoxininsäure beim Behandeln mit konzentrierter Salzsäure ein zweites Mol. Wasser aufnehmen werde, um in die  $\beta$ -Brom-pikrotoxininsäure überzugehen. Das Verhalten ist jedoch ein völlig anderes.

$\alpha$ -Brom-pikrotoxininsäure und konzentrierte Salzsäure.  
 Chlor-brom-pikrotoxininsäure.

10 g  $\alpha$ -Brom-pikrotoxininsäure werden mit 40 ccm konzentrierter Salzsäure 2—3 Stunden unter Rückfluß gekocht: beim Einengen hinterbleibt eine Krystallmasse, die, aus Wasser umkrystallisiert, glänzende Blättchen vom Schmp. 274° liefert. Die Substanz ist stark sauer, schmeckt nicht mehr bitter und stellt eine Chlor-brom-pikrotoxininsäure von der Formel  $C_{14}H_{17}BrClO_5 \cdot COOH + H_2O$  dar.

Die Analysen wurden nach Dennstedt ausgeführt.

0.5522 g Sbst.: 0.8530 g  $CO_2$ , 0.2220 g  $H_2O$ , 0.1488 g Cl + Br. —  
 0.4145 g Sbst.: 0.6451 g  $CO_2$ , 0.1662 g  $H_2O$ , 0.1125 g Cl + Br. — 0.4365 g  
 Sbst.: 0.6627 g  $CO_2$ , 0.1835 g  $H_2O$ , 0.1151 g Cl + Br. — 0.3044 g Sbst.:  
 0.4729 g  $CO_2$ , 0.1276 g  $H_2O$ , 0.0821 g Cl + Br.

$C_{15}H_{18}BrClO_7$ . Ber. C 42,3, H 4,26.

Gef. » 42,3, 42,4, 42,4, 42,4, » 4,5, 4,5, 4,8, 4,7.

Ber. Br 18,79, Cl 3,33, Br + Cl 27,12.

Gef. » — » — » 27,0, 27,1, 27,0, 27,0.

Das sich aus der Analyse gleichzeitig ergebende Halogen wurde zunächst, da mit der Anlagerung von Chlorwasserstoffsäure nicht gerechnet wurde, als Brom angenommen; jedoch führte dies nicht zu irgendwie in Betracht kommenden Formeln. Nimmt man jedoch das gefundene Halogen als aus äquivalenten Mengen Brom und Chlor bestehend an, so gelangt man zu einer Formel  $C_{15}H_{18}BrClO_7$ , die den Verhältnissen Rechnung trägt und sich von der Formel des Ausgangsmaterials  $C_{15}H_{17}BrO_7$  durch den Mehrgehalt von einem Molekül HCl unterscheidet.

Dieses zunächst überraschende Resultat, daß die Brom-pikrotoxininsäure ein Molekül Salzsäure addiert, wurde durch eine qualitative Chlorprobe bestätigt:

4 g Sbst. wurden in konzentrierter chlorfreier Salpetersäure unter Zusatz von Silbernitrat gelöst und stark eingekocht; der sich alsbald abscheidende reichliche Niederschlag von Halogensilber wurde mit chlorfreier Soda geschmolzen, ausgelaugt, der Rückstand des Filtrates mit Kaliumbichromat und

konzentrierter Schwefelsäure destilliert. Das in Alkali aufgenommene, stark gelbe Destillat wurde mit Schwefelsäure angesäuert, mit Schwefelwasserstoff reduziert und mit Schwefelammonium gefällt: reichliche Mengen Chromhydroxyd. — Die Substanz enthält Chlor.

Zum quantitativen Nachweis der beiden Halogene neben einander wurde statt des wenig befriedigenden Verfahrens, die Silbersalze im Chlorstrom zu behandeln, folgender Weg eingeschlagen: Durch die Verbrennung nach Dennstedt wird die Summe des freien Halogens gefunden. Sie beträgt im Mittel der gefundenen Werte 27.0% (Theorie 27.12%) Gesamthalogen.

Werden nun in einer Probe die Halogene als Silbersalze gefällt, so muß diese Menge der Summe gefundenen freien Halogens entsprechen. Liegen also in der Verbindung Chlor und Brom in äquivalenten Verhältnissen vor, so muß die aus der Gesamtsumme der Halogene nach molekularem Verhältnis berechnete Summe der Silbersalze gleich der gefundenen sein.

0.7702 g Stbst. lieferten 0.5980 g Halogensilber.

Das hierin vorhandene Gesamthalogen (27.12% der angewendeten Substanz) berechnet sich zu 0.2087 g.

Bei molekularem Verhältnis von Chlor und Brom in 0.2087 g Gesamthalogen berechnet sich die Summe Halogensilber zu 0.5990 g, gefunden 0.5980 g.

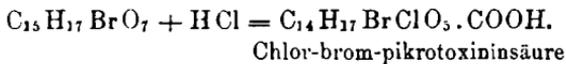
Das gefundene Halogen besteht also aus molekularen Mengen Chlor und Brom.

Krystallwasser-Bestimmung: 0.4251 g Stbst., lufttrocken, verlieren bei 130° 0.0165 g Wasser.

$C_{15}H_{18}BrClO_7 + H_2O$ . Ber. für 1 Mol.  $H_2O$  18.0 g. Gef. für 1 Mol. 17.6 g.

Die Titration erwies die Substanz als einbasische Säure: 0.4702 g entwässerte Stbst. verbrauchten 10.9 ccm  $\frac{1}{10}$ -n. KOH, ber. 11.05 ccm.

Hiernach ergibt sich für die Substanz nach ihrer Entstehung aus  $\alpha$ -Brom-pikrotoxininsäure die Beziehung:



Diese auffallende Tatsache der Anlagerung von 1 Mol. Chlorwasserstoffsäure an die  $\alpha$ -Brom-pikrotoxininsäure unter der Einwirkung konzentrierter Chlorwasserstoffsäure findet ihr Analogon bei der Einwirkung von Bromwasserstoffsäure auf die  $\alpha$ -Brom-pikrotoxininsäure, die zu der Dibrom-pikrotoxininsäure führt.

$\alpha$ -Brom-pikrotoxininsäure und Bromwasserstoffsäure.

Dibrom-pikrotoxininsäure.

5 g Brom-pikrotoxinin werden mit 20 ccm konzentrierter Bromwasserstoffsäure 1 Stunde gekocht, die Flüssigkeit auf dem Wasserbade eingengt, die ausgeschiedene braune Krystallmasse auf Ton abgepreßt und aus Wasser mit Tierkohle umkrystallisiert. Kleine

Blättchen, die bei 278° unter Zersetzung schmelzen. Die Substanz ist stark sauer, aber nicht mehr bitter. Sie wurde bei 140° getrocknet und zur Analyse gebracht.

0.3054 g Sbst.: 0.4315 g CO<sub>2</sub>, 0.0983 g H<sub>2</sub>O, 0.1044 g Br. — 0.2721 g Sbst.: 0.3729 g CO<sub>2</sub>, 0.0833 g H<sub>2</sub>O, 0.0934 g Br.

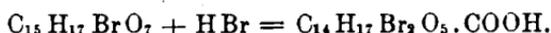
C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>7</sub>. Ber. C 38.3, H 3.4, Br 34.02.

Gef. » 38.5, 38.2, » 3.6, 3.4, » 34.2, 34.3.

Krystallwasser-Bestimmung: 0.3176 g lufttrockner Säure verloren bei 140° 0.0122 g H<sub>2</sub>O. — 0.2830 g lufttrockner Säure verloren bei 140° 0.0109 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>7</sub> + H<sub>2</sub>O. Ber. 3.7. Gef. 3.9, 3.8.

Die Säure entsteht nach der Gleichung:



Dibrom-pikrotoxininsäure

Sowohl bei der Chlor-brom-pikrotoxininsäure, wie bei dieser Dibrom-pikrotoxininsäure handelt es sich um eine Aufnahme der Halogenwasserstoffsäuren in das Molekül; in der wäßrigen Lösung ist kein Halogen mit Silbernitrat nachweisbar.

Die Untersuchungen werden fortgesetzt.

### 331. M. Cremer und R. W. Seuffert: Über Phlorin, ein Spaltungsprodukt des Phloridzins.

[Aus dem physiolog. Institut der Kgl. Tierärztl. Hochschule zu Berlin.]

(Eingegangen am 13. August 1912.)

Nachdem von v. Mering<sup>1)</sup> die physiologische Wirkung des Phloridzins als starkes Diabetikum erkannt worden war, diente es zu vielen Untersuchungen auf dem Gebiete der Stoffwechsel-Chemie. Jedoch auch auf dem Gebiete der reinen Chemie lagen schon eine größere Zahl eingehender Arbeiten<sup>2)</sup> vor, die sich mit der Konstitution des Phloridzins und seinem Zerfall beim Behandeln mit Säure oder Alkali beschäftigt haben, so daß heute das Phloridzin in allen seinen wesentlichen Eigenschaften bezüglich Konstitution und Formel genau bekannt ist. Als empirische Formel wird heute allgemein C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>10</sub> angenommen. Diese Annahme findet ihre beste Bestätigung aus den Spaltungsprodukten, die aus dem Phloridzin entstehen, wenn man es mit Säuren oder Alkalien hydrolysiert.

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. klin. Med. 16, 431 [1889].

<sup>2)</sup> s. Beilstein und Richter unter »Phloridzin«.