

Zur Picrotoxinfrage.

Von **L. Barth** und **M. Kretschy**.

(Aus dem I. Wiener Universitätslaboratorium.)

(Vorgelegt in der Sitzung am 15. December 1881.)

Zu Anfang des Jahres 1880 veröffentlichten wir eine Abhandlung „Untersuchungen über das Picrotoxin“ in der wir die Resultate einer höchst langwierigen, mühevollen, und wie wir wohl behaupten können, mit Sorgfalt ausgeführten Untersuchung niederlegten, Resultate welche einigermassen von den bis dahin bekannten abwichen. Die Herren Paternó und Oglialoro, welche in den letzteren Jahren sich ebenfalls eingehend mit dem Studium des Picrotoxins beschäftigten, haben nun zu Anfang dieses Jahres in der Gazzetta Chimica (XI. Jahrgang, 1. Heft, pag. 36), eine längere Polemik gegen unsere Arbeit publicirt, angeblich zum Zwecke, ihre Verdienste um die Erforschung dieses Körpers, die wir nicht berücksichtigt haben sollen, klarzulegen, in Wirklichkeit aber, um in einer durchaus ungerechtfertigten Weise, zum Theile gestützt auf missverstandene Bemerkungen unsere Arbeit als nicht vertrauenswürdig und einer „aufmerksamen kritischen Prüfung“ nicht Stand haltend, zu bezeichnen.

So wenig einladend es ist, solche Polemik fortzusetzen, so müssen wir doch um nicht durch unser Schweigen falsche Deutungen zu veranlassen, einiges auf die Auseinandersetzungen von Paternó und Oglialoro erwidern, wobei wir gleich bemerken, dass wir weder auf alle Einwände, noch alle Unrichtigkeiten, eingehen können, da unsere Polemik sonst zu ausgedehnt werden müsste, sondern dass wir uns begnügen, einige der vornehmlichsten Einwände zu entkräften, es dem aufmerksamen und sich dafür interessirenden Leser der früheren beiderseitigen Abhandlungen überlassend, Wahres und Falsches in den anderen Punkten zu unterscheiden. Auch Schmidt und Löwenhardt

veröffentlichten in den Berl. Ber. (1881, pag. 818) eine Abhandlung, in der sie eine andere Picrotinformel aufstellen und gegen unsere Auffassung des „alten“ Picrotoxins, als eines Gemisches, sich aussprechen. Wir werden gelegentlich unten auch auf diese Abhandlung zurückkommen.

Zunächst resumiren wir kurz die Resultate unserer genannten Untersuchung.

Der bisher Picrotoxin genannte Körper ist ein Gemisch von hauptsächlich zwei, äusserst schwierig durch indifferente Lösungsmittel trennbaren, aber immerhin trennbaren, Körpern, deren einer nach $C_{15}H_{16}O_6$ zusammengesetzt, bitter schmeckt, sehr giftig ist und für den wir den Namen Picrotoxin beibehielten, während der andere bitter schmeckt, im reinen Zustande nicht giftig ist, von uns Picrotin genannt wurde und der Formel $C_{25}H_{30}O_{12}$ entspricht.

Die zwei genannten Verbindungen haben wir zuerst in reinem Zustande dargestellt und ihre Zusammensetzung ermittelt. Die Richtigkeit unserer Angaben müssen wir auch heute noch aufrecht erhalten.

Paternó und Ogliastro haben vor unserer Publication das „neue“ Picrotoxin (von ihnen später Picrotoxinin genannt) niemals rein in Händen gehabt, was sie Picrotoxid nennen, ist wahrscheinlich ein durch die Einwirkung von Salzsäure daraus hervorgegangenes Polymeres. Ebenso haben sie Picrotin stets nur mit etwas Picrotoxin verunreinigt erhalten und es erklären sich daraus die allerdings nicht grossen Analysendifferenzen, sowie die abweichenden Beobachtungen über die toxischen Wirkungen. Sie stellen für das Picrotin die Formel $C_{15}H_{18}O_7$ auf, behaupten zuletzt, das alte Picrotoxin sei eine, wenn auch lose Verbindung gleicher Moleküle $C_{15}H_{16}O_6$ und $C_{15}H_{18}O_7$, demgemäss nach $C_{30}H_{34}O_{13}$ zusammengesetzt, welche Formel sie $\left. \begin{array}{l} C_{15}H_{17}O_6 \\ C_{15}H_{17}O_6 \end{array} \right\} O$ schreiben. Sie sagen unsere Arbeit halte einer genauen Kritik nicht Stand, weil wir willkürlich verfahren seien in der Auswahl unserer Analysen. Ausserdem bringen sie einige sogenannte Beweise für ihre Behauptung.

Wir werden im Folgenden nur die hauptsächlichsten Angriffe entkräften, die sich vornehmlich gegen die von uns behauptete

Zusammensetzung des Picrotins und gegen unsere Ansicht das alte Picrotoxin sei ein Gemische, richten.

Der Vorwurf, dass wir willkürlich in der Auswahl der Analysen vorgegangen seien, ist ungerechtfertigt. Wir haben stets nur die Substanzen für rein angesehen, welche die betreffende spezifische Krystallform hatten und die sich bei weiterem Umkrystallisiren, soweit es wenigstens das Picrotin betrifft, durchaus nicht mehr änderten,¹ die als erste Krystallisation, sowie aus den letzten Mutterlaugen ausgeschieden, übereinstimmende Zahlen gaben.

Dies wird aus der aufmerksamen Lectüre unserer Abhandlung Jedem klar werden.

Da wir überdies auf unsere Analysen die grösste Sorgfalt verwendet haben, wird man uns wohl kaum einen constanten Fehler von 0.5% bei denselben zum Vorwurfe machen können. Wenn zwei Körper die im C-Gehalte um circa 4% differiren, gemischt sind und durch Umkrystallisiren getrennt werden müssen, so besteht wohl die Berechtigung, diejenigen Substanzen als die reinsten anzusehen, welche innerhalb dieser Grenzen am weitesten von einander differiren. Wir haben desshalb auch die niedersten Zahlen für die Eine (Picrotin) mit rund 57.4% C für die besten gehalten.

Auf eine Widerlegung des Vorwurfes, dass unsere niedrigeren Zahlen für Kohlenstoff vielleicht durch einen Aschengehalt bedingt seien, glauben wir wohl ernstlich nicht eingehen zu müssen.

Eine Hauptstütze für die Reinheit unseres Picrotins fanden wir im physiologischen Verhalten desselben, da dieser Körper sich als ungiftig erwies. Paternó und Ogliandolo bezweifeln die Beweiskräftigkeit der betreffenden Versuche, die Herr Prof. v. Fleischl anzustellen die Güte gehabt hatte, indem sie, die Verschiedenheit der Versuchsthiere hervorhebend, im Wesentlichen behaupten ein Kaninchen respective ein Frosch sei kein Fisch.

Wir glaubten, dass die Versuche Fleischl's überzeugend seien. Zu unserem Bedauern haben Paternó und Ogliandolo mit

¹ Die merkwürdige Umwandlung, welche das neue Picrotoxin unter nicht genau zu ermittelnden Umständen beim Kochen mit Wasser erfährt und die am ehesten durch eine Wasseraufnahme erklärt werden kann (Monatshefte I, S. 118—120), haben wir wahrheitsgemäss beschrieben und halten sie besonders desswegen für interessant, weil das Umwandlungsproduct $4(C_{15}H_{16}O_6) + H_2O$ ebenso giftig ist, wie der Ausgangskörper und dieselbe Krystallform besitzt.

ihrem unreinen Präparate durch Herrn Chirone Vincenzo, Director des pharmacologischen Laboratoriums der Universität Messina neuerdings Versuche anstellen lassen,¹ welche die Giftigkeit des Picrotins beweisen sollen und die den genannten Physiologen unter anderem zu dem Schlusse bringen; das Picrotin verdient seinen Namen nicht, weil es bitter und zugleich giftig ist. Wir bedauern, wie gesagt, die vergebliche Mühe des Herrn Chirone Vincenzo, denn ein Präparat das 57.8—58.0% C bei der Analyse liefert, enthält noch circa 10% des giftigen Picrotoxins, muss daher, wenn auch in viel geringerem Grade, giftig sein. Prof. v. Fleischl hat die Gefälligkeit gehabt, nochmals mit unserem ganz reinen Picrotin Versuche, auch an Fischen, anzustellen und dabei neuerdings die Ungiftigkeit dieses Körpers constatiren können. Mit unreinem Picrotin vom C-Gehalte 58.0—58.2 hat er dagegen gerade so wie Chirone Vincenzo Vergiftungserscheinungen beobachtet.

Er theilt uns über seine Beobachtungen Folgendes mit:

„Die Einwände, welche Herr Chirone Vincenzo gegen meine Untersuchungen der physiologischen Wirkungen des Picrotins gemacht hat, lassen sich dahin zusammenfassen, dass ich auch an Fischen hätte Versuche machen sollen und dass ich nicht mit hinreichend grossen Dosen gearbeitet habe. Da diese Einwände durch ein paar Versuche leicht zu beseitigen sein mussten, wenn sie nicht berechtigt waren, und da mir Herr Prof. v. Barth abermals reines Picrotin zur Verfügung stellte, so machte ich folgende Versuche.

Ich bereitete mir eine möglichst concentrirte Picrotinlösung in physiologischer Kochsalzlösung. Es wurden nämlich gelöst in 45 Grm. Wasser 0.300 Grm. Kochsalz und 0.030 Grm. Picrotin, so dass also 1 CCtm. der Flüssigkeit $\frac{2}{3}$ Mgrm. Picrotin enthielt. Eine Schwierigkeit liegt in der geringen Löslichkeit dieser Substanz. Man ist gezwungen, um eine bestimmte Quantität desselben dem Thierkörper einzuverleiben, so grosse Mengen des Lösungs-

¹ Ricerche sperimentali sulla azione biologica della Picrotina, o idrato di Picrotoxide del Dr. Chirone Vincenzo, Direttore del Laboratorio di Farmacologia sperimentale della R. Università di Messina. Milano, Tipografia Fratelli Rechiedei 1880.

mittels mit einzuführen, dass diese an und für sich nicht mehr indifferent sind.

Ich habe nun verschiedenen Species kleiner Fische von dieser Lösung verhältnissmässig sehr grosse Mengen, theils unter die Haut, theils in die Bauchhöhle eingespritzt und niemals Vergiftungserscheinungen beobachtet. Wohl sind einige Thiere nach kürzerer oder längerer Zeit (1—6 Tage) gestorben, aber es ist gewiss weiter nicht verwunderlich, wenn von mehreren Fischen, deren jedem man eine an sich indifferente Flüssigkeit im Volumen von etwa einem Sechstel des ganzen Thieres aufs Gerathewohl irgendwohin in den Leib spritzt, nicht alle diesen Eingriff ohne Weiteres vertragen und überleben. Hingegen sind die Fälle in denen die Injection gut ertragen wurde, vollkommen beweisend für die Behauptung, dass das Picrotin keine giftige Substanz ist. Einem fingerlangen Fischchen, wurden 3 Ccm. der Lösung eingespritzt, entsprechend 2 Mgrm. der Substanz. Es trat gar keine Reaction ein, ich wog das Thier 8 Tage nach dem Versuche, sein Gewicht betrug 25 Grm.

Um einem Menschen von mittleren Dimensionen eine analoge Menge des „Giftes“ beizubringen, müsste man ihm mindestens 6 Grm. der Substanz einverleiben. — Andere Fische im Gewichte von 20—35 Grm. vertrugen Einspritzungen von 3 Mgrm. der Substanz ganz gut und lebten noch wochenlang nach dem Versuche.

Ein etwas grösserer Fisch (circa 50 Grm. schwer) vertrug sogar eine Injection von 10 Mgrm., ohne irgend welche Vergiftungserscheinungen zu zeigen.

Chirone Vincenzo's Fische starben regelmässig, wenn er ihnen $\frac{1}{2}$ Mgrm. seiner Substanz oder mehr beibrachte.

Da seine Beobachtungen gewiss und unzweifelhaft richtig sind, so bleibt nichts übrig, als zu schliessen, dass wir beide mit verschiedenen Substanzen experimentirt haben, und zwar Chirone Vincenzo mit einer giftigen, ich mit einer ungiftigen.

Als ich nun aber mit einem Präparate operirte, das als „unreines Picrotin“ (C-Gehalt 58.0—58.2%) bezeichnet und mir ebenfalls von Prof. v. Barth übergeben war, traten bei allen Fischen Vergiftungserscheinungen ein, ähnlich wie sie Chirone Vincenzo beschreibt und wie sie, als von Picrotoxin herrührend, schon seit langem bekannt sind.“

Wenn daher eine Substanz, die nach der ganzen Sachlage leicht noch mit einer C-reicheren giftigen verunreinigt sein kann, sich als giftig erweist, während derselbe Körper, nachdem er durch wiederholtes Reinigen 0. — 0.5 % C verloren hat, sich als durchaus ungiftig zeigt, so ist man wohl berechtigt die niedrigsten für C gefundenen Zahlen, als die der reinsten Substanz entsprechenden anzusehen, zumal wenn dieselbe endlich trotz wiederholten Umkrystallisirens in ihrer Zusammensetzung vollständig unverändert bleibt.

Die Behauptung von Paternó und Oglialoro, dass das Picrotin (ihr Hydrat des Picrotoxids) unter Umständen (bei der Behandlung mit Acetylchlorid) Picrotoxid (das Polymere des neuen Picrotoxins) zu liefern vermöge, welche allerdings nur einmal (Gazz. chim. ital. 1877, pag. 196) aufgestellt, doch später (Gazz. chim. 1881, pag. 44) wieder für die Richtigkeit der Formel $C_{15}H_{18}O_7$ ins Feld geführt wird, ist nicht bewiesen. Ist das Picrotin a priori mit Picrotoxin (neu) verunreinigt, so kann letzteres allerdings unter geeigneten Bedingungen als Picrotoxid gewonnen werden. Die von Paternó und Oglialoro hierüber gemachte Angabe (l. c.) stimmt mit dieser Auffassung vollständig überein.

Der „nothwendige“ Zusammenhang der Formeln des Picrotins und (neuen) Picrotoxins, besteht also nicht, wenn er auch für den ersten Augenblick etwas Bestechendes hat.

Die Bemerkung, welche Paternó und Oglialoro bei dieser Gelegenheit (Gazz. chim. 1881, pag. 44) machen, dass wir für unser (neues) Picrotoxin die von ihnen zuerst gebrauchte Formel $C_{15}H_{16}O_6$ zugestehen (ammettono) ist nicht richtig. Paternó und Oglialoro haben diese Formel für ihr Picrotoxid gebraucht, von dem wir gezeigt haben, dass es höchst wahrscheinlich ein Polymeres unseres (neuen) Picrotoxins ist. Dieses letztere, wir wiederholen es, haben Paternó und Oglialoro niemals in Händen gehabt, bevor sie es nicht nach unserer Methode, durch fractionirte Krystallisation aus dem Rohpicrotoxin, dargestellt hatten.

Die Bezeichnung „Picrotoxid“ bleibt selbstverständlich für den von Paternó und Oglialoro entdeckten polymeren Körper aufrecht.

Wir haben uns noch weiter bemüht, Beweise für die Richtigkeit oder Unrichtigkeit der Formel $C_{25}H_{30}O_{12}$ aufzufinden, unsere

diesbezüglichen Versuche waren aber leidernicht vom gewünschten Erfolge begleitet. Wir erwähnen hier nur diejenigen, welche wir, anknüpfend an frühere Beobachtungen des einen von uns, angestellt haben, um zu einem Nitroproducte, respective zu einem salpetersauren Äther zu gelangen.¹

Reines Picrotin wurde mit einem Gemische von 5 Theilen Salpetersäure (1.4 spec. Gew.) und 11 Theilen concentrirter Schwefelsäure übergossen und damit sorgfältig verrieben. Zunächst trat Erweichung der Substanz ein, die in zähen Klümpchen auf dem Säuregemische schwamm, nach wenigen Minuten erfolgte vollkommene Lösung ohne jegliches Entweichen rother Dämpfe, überhaupt ohne Gasentwicklung und ohne merkliche Färbung. Nach einer halben Stunde wurde die Lösung in viel Wasser gegossen, wobei sich ein voluminöser weisser Körper ausschied, der über 70% des angewendeten Picrotins betrug und nach dem vollkommenen Auswaschen und Trocknen ein rein weisses Pulver darstellte. Unter dem Mikroskope erschien er in Form undeutlich krystallinischer Körner. Er ist stickstoffhältig, ziemlich schwerlöslich in heissem Alkohol und Wasser, schwerlöslich auch in Äther. Weder beim Erhitzen noch durch Schlag explodirt er. Die Analysen dieser Substanz von verschiedenen Bereitungen stimmten aber unter einander nicht überein und zu etwaigen Trennungsversuchen fehlte es uns an genügendem Materiale. Zur Analyse

¹ Ich will hier speciell auf die Frage der Herren Paternó und Ogliarolo antworten, warum meiner vor 19 Jahren ausgeführten Untersuchung, in unserer letzten Publication gar nicht weiter gedacht wurde. Einfach deshalb nicht, weil Resultate, die mit einer Substanz erhalten wurden, welche für einheitlich galt, aber ein Gemenge ist, jeden Anspruch an Brauchbarkeit zur Ableitung von Formeln und zum Ziehen von Schlüssen verloren haben. Was speciell das Bromproduct betrifft, in dem ich damals 40.7% Brom gefunden habe, so ist zu bemerken, dass keiner der nachfolgenden Bearbeiter in derselben Weise bromirt hat, wie ich damals. Verfährt man so, wie dort angegeben, so erhält man bromreiche Producte, die allerdings zum Theile ihre Krystallisationsfähigkeit eingebüsst haben. Wiederholt man, mit der schon einmal mit Brom behandelten Substanz das Verfahren, so erhält man schliesslich einen dicken Syrup, sehr bromreich, der auch nach Monaten kaum Spuren von Krystallisation zeigt. Ein ähnliches Gemisch muss mir damals zur Analyse vorgelegen haben, und bei der geringen Substanzmenge, die mir zur Verfügung stand, konnte ich eine Reinigung und Trennung nicht durchführen. B.

wurde der Körper bis zur Gewichtsconstanz über Schwefelsäure getrocknet. Wir fanden:

	I	II	III	IV	V
C....	50·1	50·3	50·4	51·7	52·9
H....	4·0	4·0	4·3	4·4	4·5
N....	6·8	6·6	5·7	—	5·3

Diese Zahlen sind insoferne bemerkenswerth, als sich aus keiner der bis jetzt vorgeschlagenen Picrotinformeln ($C_{25}H_{30}O_{12}$, $C_{21}H_{24}O_{10}$, $C_{15}H_{18}O_7$) für den in Rede stehenden Körper als Nitroproduct Formeln rechnen lassen. Das Verhältniss von C zu N, respective zu O ist derart, dass man bei dem Nitrirungsvorgange auch eine Sauerstoffentziehung (wohl am besten durch Wasserverlust in Folge der Wirkung der Schwefelsäure zu erklären) annehmen muss. Unter dieser Voraussetzung könnte man die Substanz für ein Gemisch aus zweifach und dreifach nitrirtem Picrotin, dem zugleich 2—3 Mol. Wasser entzogen wurden, ansehen.¹

Einen solchen wasserärmeren Körper aus Picrotin durch Einwirkung von concentrirter Schwefelsäure allein zu erhalten, war nicht möglich, da sich das Picrotin dabei offenbar weiter verändert, mit gelber Farbe in Lösung geht und diese Lösung nach Entfernung der überschüssigen Schwefelsäure durch Bariumcarbonat, beim Eindampfen sich fortwährend trübt, endlich zu einer gelben amorphen Masse eintrocknet, die schwefel- und baryumhändig ist.

Alle beschriebenen Versuche waren daher hinsichtlich ihres Hauptzweckes gänzlich resultatlos geblieben.

Der Vollständigkeit wegen erwähnen wir, dass auch das (neue) reine Picrotoxin einem Nitrirungsversuche in gleicher Weise wie das Picrotin unterzogen wurde und dabei ein gänzlich abweichendes Verhalten zeigte. Übergiesst man es nämlich mit dem Säuregemische von gewöhnlicher Temperatur, so bemerkt man

¹ Erhitzt man den Körper mit Wasser und Natriumamalgam, so erhält man im Destillate eine geringe Menge von Ammoniak (als Salmiak nachgewiesen), etwa einem Fünftel des Gesamtstickstoffes entsprechend. Reducirt man mit Zinn und Salzsäure, so trocknet die Flüssigkeit, nach dem Entfernen des Zinns durch Schwefelwasserstoff, am Wasserbade zu einer gelben, amorphen, blasigen Masse ein.

sofort Gasentwicklung, die bald recht stürmisch wird. Es entbinden sich grosse Mengen von salpetrigen Dämpfen und nach einiger Zeit erhält man eine klare gelbliche Lösung. Diese in Wasser gegossen gibt keine Ausscheidung eines schwerlöslichen Körpers. Operirt man dagegen mit eisgekühltem Säuregemische in ebenfalls eisgekühlten Schalen, so kann man ohne bemerkenswerthe Gasentwicklung eine klare Lösung erzielen, die in Wasser gegossen, allerdings eine weisse flockige Ausscheidung gibt. Diese ist aber stickstofffrei und beträgt kaum 10—12% des verwendeten Picrotoxins. Wir erhielten nicht soviel davon, um sie sicher reinigen und analysiren zu können¹.

Die Darstellung von ätherartigen Derivaten des Picrotins haben wir nicht versucht, weil wir kaum hoffen konnten, auf diesem Wege die Richtigkeit der einen oder andern Formel zu erhärten. Paternó und Oglialoro haben überdies schon ähnliche Versuche angestellt und Acetyl- und Benzoylverbindungen beschrieben und analysirt. Wir bemerken nebenbei, dass die Zahlen für letztere Verbindung, wie sie von Paternó und Oglialoro angegeben wurden, recht gut mit unserer Formel in Einklang zu bringen sind, wenn man ein zweifach benzoylirtes Product annimmt.

$\begin{array}{c} \text{C}_{25}\text{H}_{28}(\text{C}_7\text{H}_5\text{O})_2\text{O}_{12} = \\ \underbrace{\text{C}_{39}\text{H}_{38}\text{O}_{14}} \end{array}$	Paternó und Oglialoro fanden
C . . . 64·11	$\underbrace{63\cdot89}$
H . . . 5·21	$\underbrace{5\cdot43}$

Wir haben, wie schon erwähnt, zuerst die Ansicht ausgesprochen, dass das (alte) Picrotoxin vornehmlich aus zwei Körpern bestehe, die durch fractionirte Krystallisation, wenn auch schwierig, getrennt werden können. Für unser Präparat, das wir aus Kokkelskörnern selbst darstellten, hatten wir auf Grund der im Verlaufe der Untersuchung sich ergebenden Mengenverhältnisse und der Analyse des Ausgangsmateriales das

¹ Lässt man die sauren Filtrate, sowol die bei der Behandlung des Picrotoxins als des Picrotins mit Salpeter-Schwefelsäure erhaltenen, langsam an der Luft eindunsten, so beobachtet man, dass sich Krystalle ausscheiden scheinbar nicht identisch mit den Ausgangsproducten, der Menge auch zu gering um sie genauer untersuchen zu können.

Verhältniss beider in Proc., 32 (neues) Picrotoxin: 66 Picrotin angegeben. Wir haben aber ausdrücklich erwähnt, dass diese Verhältnisszahlen einem Wechsel unterworfen sein können, ja, dass die bisherigen Untersuchungen dies ausser Zweifel stellen. Die Behauptung also, dass wir das (alte) Picrotoxin schlechtweg als ein Gemisch von 32⁰/₀ Picrotoxin und 66⁰/₀ Picrotin bezeichneten, ist in dieser Allgemeinheit nicht richtig. Dass das, was man bisher Picrotoxin nannte, ein Gemisch ist, geht unzweifelhaft aus den von den verschiedenen Untersuchern gefundenen, nicht übereinstimmenden Werthen für C und H hervor.

Diese Nichtübereinstimmung war es ja, die uns zuerst auf den Gedanken brachte, dass wir es mit einem Gemische zu thun haben.

Wir stellen diese Zahlen nochmals zusammen und fügen auch die neueren von Paternó und Ogialoro, sowie von Schmidt und Löwenhardt hinzu. Es fanden:

	Regnault		Pelletier u. Couerbe		Oppermann		Reich	Francis
C. . .	58·93	59·18	59·62	60·12	60·22	60·84	60·26	
H. . .	5·83	5·70	6·00	6·11	6·22	5·92	5·70	
	Paternó u. Ogialoro		Schmidt u. Löwenhardt		Barth			
C. . . .	59·07	59·49	59·34	58·79	59·11	59·66		
H. . . .	5·49	5·64	5·49	5·72	5·61	6·39		
	Barth			Barth u. Kretschy				
C. . .	60·09	60·25	58·47					
H. . .	6·03	6·28	5·66					

Die Gewissenhaftigkeit der Analysen vorausgesetzt, muss sich wohl Jedermann die Ansicht aufdrängen, dass die den verschiedenen Chemikern zur Untersuchung dienenden Substanzen nicht immer dieselben waren. Wir haben nun durch fractionirte Krystallisation aus Benzol und Wasser die zwei oben genannten Substanzen aus dem ursprünglichen Körper isolirt und weil eine Trennung auf diesem einfachen Wege möglich war, uns dafür ausgesprochen, dass ein Gemenge vorliege.

Paternó und Ogialoro, sowie Schmidt und Löwenhardt stellen dagegen die Behauptung auf, das ursprüngliche

Picrotoxin sei eine, wenn auch sehr lose Verbindung von gleichen Molekülen Picrotoxinin (unser neues Picrotoxin) und Picrotin.

Abgesehen, dass in der organischen Chemie für eine solche Verbindung kaum eine Analogie zu finden wäre, fehlt es an dem Hauptcriterium, nämlich an der constanten Zusammensetzung.

Die Erklärung, welche Schmidt und Löwenhardt für die nicht übereinstimmenden Zahlenwerthe geben, nämlich dass bei der Darstellung schon eine theilweise Spaltung des ursprünglichen Körpers eintrete und die Spaltungsproducte sich in wechselnden Mengen der unzersetzten Substanz beimengen, ist durch nichts bewiesen.

Das sogenannte alte Picrotoxin wäre allerdings dann erst recht ein Gemenge von drei Substanzen.

Das alte Picrotoxin lässt sich nach Annahme der genannten Autoren durch Benzol in seine Bestandtheile spalten. Man sollte nun glauben, dass, wenn diese Spaltung einmal erfolgt ist, auch bei der ziemlich verschiedenen Löslichkeit der reinen Substanzen in Benzol die Trennung und Isolirung nicht so schwierig sei. Weil diese Trennung aber in Wirklichkeit sehr schwierig ist, schliessen die genannten Chemiker, dass immer noch eine Verbindung der beiden Körper da sei. Wann erreicht dann aber die Wirkung des Benzols ihr Ende, wenn bei 50—100stündigem, wochenlangem Kochen die sogenannte „Spaltung“ sich immer nur auf einen relativ kleineren Theil erstreckt? Oder warum lässt sich denn aus einer Fraction, z. B. vom C-Gehalte 60·0, die doch schon überwiegend neues Picrotoxin enthalten muss, nicht sofort wenigstens ein Theil dieses letzteren durch Benzol rein darstellen? Wir glauben bei dieser Gelegenheit wohl daran erinnern zu dürfen, dass Gemische von ähnlichen, ja nicht einmal besonders ähnlichen Löslichkeitsverhältnissen, sich, solange sie gemischt sind, häufig anders verhalten gegen dasselbe Lösungsmittel, als wenn sie rein sind, dass also im vorliegenden Falle z. B. Picrotin sich anders verhalte gegen eine benzolische Lösung von Picrotoxin als gegen reines Benzol.

Was die Schmelzpunkte betrifft, so ist die Bestimmung derselben nach unserer Meinung kein brauchbares Mittel, um die in Frage stehenden Substanzen zu erkennen, ja nicht einmal um sich von dem Fortschreiten der Trennungsarbeiten beim Um-

krystallisiren zu überzeugen. Gemische von beiden Substanzen schmelzen niedrig, häufig schon unter dem Schmelzpunkte des (neuen) Picrotoxins (201°). Wir entnehmen unseren früheren Notizen, dass z. B. eine Substanz vom C-Gehalte 60.6% bei 195° , von 60.0% bei 196° — 197° , von 58.9% bei 197° — 198° , von 58.5% bei 197 — 200° schmilzt. Nicht destoweniger wollen wir anführen, dass künstliche Gemische, erhalten durch Auflösen von einem Theil Picrotoxin und zwei Theilen Picrotin in Alkohol, Eindampfen zur Trockene und umkrystallisiren aus Wasser, zwar ziemlich einheitlich aussehende Krystallisationen lieferten, deren Schmelzpunkte aber zwischen verschieden grossen Temperaturintervallen gelegen waren, z. B. 193 — 195° , 196 — 198° , 195 — 215 — 220 .

Wir haben desshalb auch in unserer Arbeit niemals Schmelzpunkte als Kriterien der Reinheit angenommen, sondern uns, sogar zum Zwecke der Erkennung der fortschreitenden Trennung der Gemische, stets der Elementaranalyse bedient. Hätten wir dies nicht als nothwendig angesehen, so würden wir nicht die in unserer früheren Abhandlung angeführten vielen Orientirungsanalysen und eine fast ebenso grosse Zahl nicht publicirter gemacht und die viel bequemer auszuführenden Schmelzpunktbestimmungen zu diesem Zwecke benützt haben.

Bezüglich des Aussehens solcher Gemische müssen wir hervorheben, dass ein Unterschied zwischen Körpern vom C-Gehalte 58.0 — 58.5 — 59.0 — 59.5 — 60.0% nicht beobachtet werden kann, so wenig wie auffallende Schmelzpunktsdifferenzen, obwohl die genannten Körper Gemische sein müssen. Eine Verschiedenheit im äussern Ansehen tritt erst dann ein, wenn die zwei Bestandtheile sich dem Zustande der Reinheit schon sehr genähert haben. Dann kann man auch wohlausgebildete, messbare Krystalle erhalten, und dann erst beobachtet man das Auftreten von Krystallwasser.

Unreines (neues) Picrotoxin krystallisirt fast niemals, unreines Picrotin nie mit Krystallwasser, auch aus verdünnten Lösungen nie.¹

Es ist der Mangel an Krystallwasser auch als Argument für die Individualität des alten Picrotoxins angeführt worden. Dies

¹ Krystallwasserhältiges Picrotin in messbaren Formen, also absolut rein, hat vor uns noch Niemand erhalten.

können wir aus den angegebenen Gründen nicht gelten lassen. Es sind mehrfach Beispiele bekannt, dass Gemische ohne Krystallwasser anschiesse, die reinen, getrennten Körper aber solches führen. Wir citiren nur ein Beispiel aus der jüngsten Zeit, das auch bezüglich der Löslichkeitsverhältnisse von Gemischen bemerkenswerth ist, nämlich das was Skraup (Annal. 201, pag. 311) anführt. Er bemerkt dort nämlich, dass die lösliche Cinchoninsäure mit der noch löslicheren Oxycinchomeronsäure ein schwer lösliches Gemische bilde, das auch durch mehr als viermaliges Umkrystallisiren anscheinend unverändert bleibe und wasserfrei krystallisire, während beide Componenten sonst Krystallwasser besitzen.

Wir müssen endlich noch eines Versuches erwähnen, den Paternó und Ogliodoro ausgeführt haben, aus welchem sie deduciren wollen, das alte Picrotoxin sei eine Verbindung. Sie lösen dasselbe in verdünnter Kalilauge und fällen die Lösung das eine Mal schnell nach etwaiger Filtration, das andere Mal erst nach einigen Stunden mit Salzsäure. Im ersteren Falle erhalten sie unverändertes altes Picrotoxin, im zweiten Falle Picrotin neben etwas schmieriger klebriger Materie. Sie bemerken noch, dass auf diesem Wege sich das Picrotin am leichtesten rein darstellen lasse. Paternó und Ogliodoro theilen die Analyse eines so gewonnenen Picrotins mit, die den geringsten C-Gehalt aufweist, den sie je gefunden, und welche überhaupt mit unserer Formel trefflich stimmt. Sie fanden C—57·59, H—5·80 für $C_{25}H_{30}O_{12}$ berechnet sich C—57·47 und H—5·74.

Wir haben diese Versuche wiederholt und können die Richtigkeit der Angaben von Paternó und Ogliodoro vollkommen bestätigen.¹ Wir haben aber auch unsere reinen Substanzen in ganz gleicher Weise mit Kalilösung behandelt. Das neue Picrotoxin wird, wenn man die alkalische Lösung sofort ansäuert, ziemlich unverändert erhalten, dagegen von der verdünnten Lauge schon nach zwei Stunden unter Gelbfärbung so verändert, dass

¹ Wir haben aus beliebigem Gemische der beiden Substanzen von 58·0—59·8% C-Gehalt auf diese Weise reines Picrotin erhalten, das beim Stehen verdünnter Lösungen, langsam in prachtvollen dicken, 3—4 Mm. langen Krystallen sich ausschied, die Krystallwasser führten und nach einer Messung, die Prof. v. Lang so gütig war auszuführen, mit den früher von ihm gemessenen Picrotinkrystallen identisch sind.

durch Salzsäure nichts mehr gefällt wird, und Äther der saueren Lösung nur eine gelbliche unkrystallisirbare klebrige Substanz entzieht. Reines Picrotin giebt unter denselben Umständen auch nach zwei und mehr Stunden durch HCl aus der kalischen Lösung gefällt, einen weissen Niederschlag, der sich als unverändertes Picrotin erweist und dem Filtrat lassen sich durch Äther noch gewisse Mengen desselben entziehen, die auch kaum verunreinigt sind. Nach 24stündigem Stehen ist allerdings auch das Picrotin vollkommen zersetzt.

Wir schliessen aus diesen Versuchen, dass dieselben mit der Annahme, das alte Picrotoxin sei ein Gemenge, recht wohl vereinbar seien, dass bei sehr kurzer Einwirkung des Alkalis beide Gemengtheile unverändert bleiben, nach etwas längerer aber der unter diesen Umständen zersetzlichere (neues Picrotoxin) schon zersetzt sei, während der andere, etwas widerstandsfähigere (Picrotin) noch intact geblieben ist.

Wir bemerken noch, dass beim Umkrystallisiren und Trennen der beiden Bestandtheile des alten Picrotoxins manchmal scheinbare Ungereimtheiten vorkommen, die von vorneherein nicht zu erwarten waren, die zur grössten Vorsicht mahnen, wenn man nach 10—15—20maligem Umkrystallisiren aus den Eigenschaften der erhaltenen Substanzen und aus ihrer Zusammensetzung Schlüsse auf etwaige Reinheit ziehen will, und dass nur höchst mühseliges fortgesetztes Umkrystallisiren endlich zum Ziele führt.

Wir kommen nach dem Vorstehenden zum Schlusse, dass dem Picrotin als wahrscheinlichster Ausdruck seiner Zusammensetzung die Formel $C_{25}H_{30}O_{12}$ zukommt, dass es nicht giftig ist und dass das sogenannte alte Picrotoxin im Wesentlichen ein wechselndes Gemenge von neuem Picrotoxin und Picrotin ist und keine Verbindung dieser beiden Körper nach festen Verhältnissen, wenn man unter chemischer Verbindung das verstehen will, was man gewöhnlich darunter versteht.

Aus demselben Grunde halten wir auch an unserer gegebenen Nomenclatur fest und behalten für den giftigen Bestandtheil des Gemenges, das früher Picrotoxin hiess, diesen Namen bei und nennen den ungiftigen Picrotin.

Wien, December 1881.