

Jedenfalls werden wir unser Gummi mit Wahrscheinlichkeit einer Sterculiacee zuschreiben.

Figuren-Erklärung.

1. Querschnitt durch ein Rindenstück bei schwacher Vergrößerung; bei a sieht man die noch nicht verschleimten Zellen in den Schleimlücken liegen. (Der Kork ist nur schematisch angedeutet).

2. Jüngstes Stadium der Schleimentstehung, das zur Beobachtung kam. a. Oxalatdrusen.

3. Älteres Stadium. Die Umrisse der Zellen sind noch deutlich. Bei a. der Rest einer noch nicht völlig verschleimten Zelle. Bei b. setzt sich die Schleimbildung deutlich in die Membran fort.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Ueber Flores Koso.

Von Dr. Max Leichsenring aus Dresden.

(Eingegangen den 20. XII. 1893.)

Als wirksamer Bestandteil der Kosoblüten wird gegenwärtig allgemein das Kosin betrachtet, ein krystallinischer Körper, welcher anfangs der siebziger Jahre von E. Merck in Darmstadt in den Handel gebracht, über dessen Darstellungsmethode seither aber nichts näheres bekannt geworden ist.

Flückiger und Buri¹⁾ haben das Merck'sche Kosin einer chemischen Untersuchung unterzogen, auf deren Ergebnisse ich weiter unten zurückkomme. Hinsichtlich der Wirkung des Kosins bemerken obige Autoren auf eine Mitteilung von R. Buchheim an Flückiger bezugnehmend, daß bei einer Vergleichung des von Bedall dargestellten Kussins mit dem von E. Merck dargestellten Kosin das letztere die wurmtreibende Wirkung in unvergleichlich geringerem Grade äußere, als das Bedall'sche Präparat und daher als Arzneimittel kaum eine Zukunft zu haben scheine.

¹⁾ Archiv der Pharmacie 1874, p. 193.

Hierauf erwiderte R. Buchheim²⁾ wörtlich folgendes: „Wenn ich auch bei den wenigen Versuchen, bei denen ich Merck'sches Kosin bisher anzuwenden Gelegenheit hatte, keinen positiven Erfolg erzielen konnte, so möchte ich dem obigen Ausspruche meines verehrten Herrn Kollegen (Flückiger) doch noch nicht beitreten.“ Es folgen nun einige Betrachtungen, aus welchen Buchheim die Möglichkeit einer anthelmintischen Wirkung des Kosins folgert, weitere Beobachtungen über eine solche Wirkung sind aber nachher weder von Buchheim, noch von irgend einer anderen Seite bekannt geworden.

Das Bedall'sche Kussin hat zwar, wie es scheint, vielfach als Bandwurmmittel in der ärztlichen Praxis Anwendung gefunden und sich als solches auch einigermaßen bewährt, kann aber doch wohl, wiewohl eine Formel $C_{26}H_{44}O_5$ dafür aufgestellt wurde, wie sich schon aus dem Darstellungsverfahren¹⁾ entnehmen läßt, nicht als ein chemisches Individuum angesehen werden.

Es ergibt sich somit, daß zur Zeit 1. außer dem Merck'schen Kosin ein einheitlicher Körper aus den Kosoblüten nicht isoliert worden ist;

2. daß es zum mindesten sehr zweifelhaft ist, ob das Merck'sche Kosin der wirksame Bestandteil der Droge ist.

Auffallende Ähnlichkeiten des Kosins mit den krystallisierbaren Bestandteilen von Rhizoma Filicis und Rhizoma Pannae, über welche seit längerer Zeit schon im hiesigen pharmakologischen Institute Untersuchungen im Gange sind, veranlaßten Herrn Professor Boehm mir die erneute Bearbeitung der Flores Koso vorzuschlagen.

Die Untersuchungen, welche ich diesem Vorschlage folgend im Januar 1892 begonnen habe, sollten

1. die Frage entscheiden, ob das Kosin ein wirksamer Körper ist:

²⁾ Buchner, neues Repertorium XXV, p. 423.

¹⁾ Die zerkleinerten Kosoblüten wurden mehrmals mit Kalk und höchst rektifiziertem Weingeist digeriert. Aus den filtrierten Auszügen wird Kussin durch Essigsäure als ein nach dem Trocknen leicht zerreibliches, amorphes, in Alkohol, Aether und kaustischen Alkalien lösliches Pulver abgeschieden. Wittstein's Vierteljahresschrift für Pharmazie IX, 1862, p. 207.

2. sollte dieser Stoff selbst von Neuem untersucht und ermittelt werden, ob und in welcher Weise er sich aus den Kosoblüten isolieren läßt;
3. war zu untersuchen, welche anderen Bestandteile allenfalls aus der Mutterdroge zu gewinnen waren.

Eigene Versuche über die Wirkung des Kosins an Bandwürmern oder Bandwurmkranken anzustellen, hatte ich keine Gelegenheit. Da indessen, wie mir Professor Boehm mitteilte, alle bisher genauer untersuchten wirksamen Bestandteile von Bandwurmmitteln auch für andere Tiere, namentlich für Frösche, sich als giftig erwiesen und es sonach höchst unwahrscheinlich ist, daß ein für Frösche ungiftiger Körper der wirksame Bestandteil eines Bandwurmmitteils ist, so habe ich an Fröschen sowohl mit Merck'schem Kosin, als auch mit anderen im Verlauf meiner Arbeit erhaltenen Kosoprodukten Versuche angestellt, die natürlich die Art und Weise der pharmakologischen Wirkung unberücksichtigt lassen mußten und sich nur auf den Nachweis der Giftigkeit oder Ungiftigkeit erstrecken konnten. Bezüglich des Kosins kam ich nun bald zu der Ueberzeugung, daß es der wirksame Bestandteil nicht sein kann, weil es in schwach alkalischen Flüssigkeiten so gut wie unlöslich ist. Mehrere Froschversuche hatten denn auch ein ganz negatives Ergebnis. Das Kosin erwies sich auch in amorphem Zustande, in welchem man es leicht durch Fällen seiner Lösung in verdünnter Natronlauge mit einer Säure, Abfiltrieren und Auswaschen des Niederschlags erhält, als unwirksam und fast unlöslich in kohlensauren Alkalien.

Das mir zur Verfügung gestellte, von Merck bezogene Kosin bildete zitronengelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 142°C und zeigte auch im übrigen das Verhalten, wie es von Flückiger und Buri angegeben worden ist. Im Bezug auf die Löslichkeit in verschiedenen Lösungsmitteln muß ich hervorheben, daß ich reines Kosin in kohlensauren Alkalien nur außerordentlich wenig löslich fand. In Ätzalkalien löst es sich zwar reichlicher aber ziemlich langsam und mit gelber Farbe. Auf ammoniakalische Silberlösung wirkt Kosin in der Hitze unter Bildung eines Silberspiegels reduzierend ein, hingegen wird Kupfersulfat durch eine alkalische Kosinlösung nicht reduziert. Metallisches Natrium, in eine mittels sorgfältig entwässerten Äthers dargestellte Kosinlösung eingetragen, bewirkte keine

Wasserstoffentwicklung, wonach die Anwesenheit von Hydroxylgruppen im Kosinmolekul als sehr unwahrscheinlich bezeichnet werden mufs.

Zur Vorbereitung für die Elementaranalyse krystallisierte ich das Kosin wiederholt aus kochendem Alkohol um, aus welchem es sich beim Erkalten in schönen, langen, lichtzitronengelben, büschelförmig vereinigten Nadeln ausscheidet. Der Schmelzpunkt des 3 bis 4 mal umkrystallisierten Präparates lag konstant bei 148° C., also erheblich höher als der des käuflichen Präparates.

Zunächst wurde eine Reihe von Verbrennungen im offenen Rohr und Schiffchen mit Kupferoxyd ausgeführt. Es ergaben sich folgende Resultate :

| | | | | | | | |
|------|----------|----------|-----------|------------------------|-------|-------------------------|--------|
| I. | 0,2635 g | Kosin | lieferten | 0,6225 CO ₂ | und | 0,1730 H ₂ O | |
| II. | 0,1815 " | " | " | 0,4285 CO ₂ | " | 0,1175 H ₂ O | |
| III. | 0,2455 " | " | " | 0,5805 CO ₂ | " | 0,1605 H ₂ O | |
| IV. | 0,2035 " | " | " | 0,4810 CO ₂ | " | 0,1325 H ₂ O | |
| V. | 0,1200 " | " | " | 0,3050 CO ₂ | " | 0,0920 H ₂ O | |
| | | gefunden | | | | | |
| | | I | II | III | IV | V | Mittel |
| % C | | 64,42 | 64,38 | 64,48 | 64,46 | 64,4 | 64,44 |
| % H | | 7,28 | 7,19 | 7,26 | 7,22 | 7,90 | 7,37 |

Obwohl die so erhaltenen, unter einander gut übereinstimmenden Resultate, im Mittel 64,44 % C, 7,37% H, als zur Bestätigung der von Flückiger und Buri gefundenen, im Mittel sich auf 64,61% C und 6,67% H beziffernden und der Formel C₃₁H₃₈O₁₀ zu Grunde gelegten Werte hinreichend hätten angesehen werden können, habe ich doch noch eine Reihe weiterer Verbrennungen im Bajonetrohr mit chromsaurem Blei ausgeführt. Die Veranlassung dazu gab der erheblich höhere Kohlenstoffgehalt, den ich bei der Analyse eines von mir selbst nach einer unten zu beschreibenden Methode dargestellten Kosins erhalten hatte. Die Ergebnisse der mit Bleichromat ausgeführten Analysen entsprechen einem erheblich höheren Kohlenstoffgehalte.

| | | | | | | |
|------|---------|-------|-----------|-----------------------|-----|-------------------------|
| I. | 0,241 g | Kosin | lieferten | 0,578 CO ₂ | und | 0,1685 H ₂ O |
| II. | 0,213 " | " | " | 0,518 CO ₂ | " | 0,1495 H ₂ O |
| III. | 0,213 " | " | " | 0,562 CO ₂ | " | 0,1510 H ₂ O |
| IV. | 0,249 " | " | " | 0,601 CO ₂ | " | 0,1705 H ₂ O |

| | gefunden | | | | Berechnet für | |
|-----|----------|-------|-------|-------|---------------|-------------------|
| | I. | II. | III. | IV. | Mittel | $C_{23}H_{30}O_7$ |
| % C | 65,56 | 66,33 | 65,95 | 65,86 | 65,92 | 66,03 |
| % H | 7,76 | 7,79 | 7,24 | 7,59 | 7,57 | 7,1 |

Zunächst suchte ich noch die Molekulargröße des Kosins zu ermitteln. Nachdem ich mich vergeblich bemüht hatte nach Beckmann's Siedepunktmethode¹⁾ mit den verschiedensten Lösungsmitteln, wie Äther, Benzol, Schwefelkohlenstoff, Chloroform und Aceton übereinstimmende Resultate zu erhalten, hatte ich mit der Gefrierpunktmethode von Beckmann, mit Benzol als Lösungsmittel, bessere Erfolge.

Es ergaben sich nach der Gefrierpunktmethode folgende Zahlen:

| Kosin | Benzol | Konst. Temp. | Erniedrig. | Molekularg. | Mittel |
|---------|---------|--------------|-------------------|-------------|--------|
| 0,2890 | 16,3715 | 3,41 | 0,21 ⁰ | 412 | 420 |
| 0,5305 | 16,3715 | 3,41 | 0,38 ⁰ | 418 | |
| 0,5810 | 16,3345 | 3,38 | 0,42 ⁰ | 415 | |
| 1,1885 | 16,3345 | 3,38 | 0,84 ⁰ | 424 | |
| 0,58625 | 17,1955 | 3,37 | 0,4 ⁰ | 418 | |
| 1,13375 | 17,1955 | 3,37 | 0,76 ⁰ | 425 | |

Diesen Befunden würde die oben angegebene Formel $C_{23}H_{30}O_7$ entsprechen.

Flückiger und Buri hatten schon, wie oben erwähnt, nachgewiesen, daß man durch Behandlung des Kosins mit Schwefelsäure Isobuttersäure erhält. Da es für die Kenntnis der Konstitution des Kosins von großer Wichtigkeit ist, zu wissen, wieviel Butyriole darin gebunden sind, führte ich verschiedene quantitative Bestimmungen nach folgender Methode aus.

Es wurden jedesmal 1,0 gr bei 100⁰ C. getrockneten Kosins mit 20 ccm einer 15proz. Schwefelsäure im geschlossenen Rohre bis zur vollständigen Zersetzung bei einer Temperatur von 150—170⁰ C. im Paraffinbade 6—10 Stunden erhitzt. Nach beendeter Reaktion kühlte ich das Rohr gut ab, um möglichst geringe Verluste beim Öffnen an Isobuttersäure zu haben, füllte den Inhalt desselben in einen Destillationskolben und destillierte die Isobuttersäure mit Wasserdämpfen ab. Das Destillat wurde in 20 ccm vorgelegter Normalkalilauge aufgefangen. Nach beendeter Destillation titrierte

¹⁾ Zeitschrift für physikalische Chemie II 9, 10.

ich mit Normalschwefelsäure zurück und konnte auf diese Weise leicht die Isobuttersäure berechnen. Als Indikator gebrauchte ich Phenolphthalein.

Es ergaben sich folgende Zahlen:

| I. | II | III | |
|---------|---------|---------|-----------------|
| 34,32 % | 34,32 % | 34,76 % | Isobuttersäure. |

Aus diesen Zahlen ergibt sich, daß sich aus einem Molekül Kosin wahrscheinlich zwei Moleküle Buttersäure abspalten. Nach der Formel $C_{23}H_{30}O_7$ würden für ein Molekül 21,05 Proz., für zwei Moleküle 42,10 Proz. Buttersäure sich berechnen. Von letzterer Zahl sind nun allerdings die von mir gefundenen Werte noch erheblich entfernt. Da ich außerdem nicht im Stande bin, den Beweis strikte zu führen, daß sich außer Isobuttersäure nicht am Ende noch eine andere flüchtige Säure aus dem Kosin abgespalten, so kann ich vor der Hand aus den mitgeteilten Resultaten noch keine weiteren Schlussfolgerungen ziehen.

Meine Bemühungen, die neben der Buttersäure auftretenden Spaltungsprodukte des Kosins genauer zu charakterisieren, sind leider fruchtlos gewesen. Ich hatte zu diesem Zwecke mehrfach das Kosin auch mit Salzsäure im zugeschmolzenen Rohre auf 150 bis 200° C. erhitzt und hier ebenso wie bei der Spaltung mit Schwefelsäure außer Buttersäure nur einen amorphen, lebhaft rot gefärbten Körper erhalten, aus welchem auf keine Weise besser charakterisierte Substanzen zu gewinnen waren. Ich möchte nur darauf hinweisen, daß dieser rote amorphe Körper in seinen Eigenschaften manche Aehnlichkeit zeigt mit den Spaltungsprodukten, welche bei der Zersetzung der Filixsäure und der Pannasäure neben Buttersäure entstehen.

Die Frage, ob das Kosinmolekül Hydroxylgruppen enthält, ist noch nicht mit genügender Schärfe beantwortet. Nach dem oben mitgeteilten Verhalten einer ätherischen Kosinlösung gegen metallisches Natrium ist es zum mindesten unwahrscheinlich.

Flückiger und Buri erhielten zwar durch Kochen des Kosins mit Essigsäureanhydrid einen krystallinischen, bei 135° C. schmelzenden Körper und nahmen nach der Menge des aus einer gewogenen Kosinmenge erhaltenen Acetylproduktes an, daß gerade sechs Hydroxylwasserstoffe durch die Acetylgruppe vertreten gewesen seien.

Ich habe nun auch meinerseits versucht, das Koso zu acetylieren, und zwar nach der Liebermann'schen Methode durch einstündiges Kochen von reinem Koso mit gleichen Teilen Essigsäureanhydrid und entwässertem Natriumacetat.

Es resultierte eine farblose, syrupöse Flüssigkeit, die, in kaltes Wasser gegossen, nach einiger Zeit fest und hart wurde und sich zu einem krystallinischen Pulver zerreiben liefs. Das trotz lange fortgesetzten Auswaschens mit Wasser den Geruch nach Essigsäureanhydrid nicht verlor. Das Pulver schmolz schon bei 82° C. und liefs sich aus keinem der versuchten Lösungsmittel umkrystallisieren. Aus Alkohol, worin es leicht löslich war, verblieb ein farbloser, immer noch nach Essigsäureanhydrid riechender Syrup, der, in Wasser gebracht, wieder fest und krystallinisch wurde. Da auch der Versuch, aus diesem Produkte durch vorsichtiges Erwärmen mit konzentrierter Schwefelsäure Koso wieder abzuspalten, mislang, (es trat unter Buttersäuregeruch und Rotfärbung Zersetzung ein), so habe ich von der Analyse des Körpers, den ich für ein gut charakterisiertes Acetylprodukt nicht ansehen konnte, Abstand genommen.

Die Benzoylierung des Kosos ist auch Flückiger und Buri nicht gelungen. Um auch in dieser Richtung wenigstens einen Versuch zu machen, schüttelte ich Lösungen des Kosos in 10% Natronlauge mit Benzoylchlorid so lange, bis der Geruch des letzteren vollständig verschwunden war. Es fiel hierbei ein gelblicher, harzartiger Körper aus, welcher, zum Zweck der Reinigung mit heifsem Wasser, wiederholt ausgekocht wurde. Der Rückstand wurde abfiltriert und in heifsem Alkohol gelöst, aus welcher Lösung sich ein weifser Körper in Krystallwarzen ausschied, der aber beständig den Geruch nach Benzoesäure zeigte. Der Schmelzpunkt dieses Körpers lag bei 176° C. Die Verbrennungen im Sauerstoffstrom ergaben folgende Zahlen:

| | | | | | | | |
|------|--------|--------------------|--------|--------|-----|-----------------|--------|
| I. | 0,1190 | Substanz lieferten | 0,2580 | CO_2 | und | 0,0495 | H_2O |
| II. | 0,1565 | " | 0,4145 | CO_2 | " | 0,0785 | H_2O |
| III. | 0,2475 | " | 0,6065 | CO_2 | " | 0,1175 | H_2O |
| IV. | 0,2315 | " | 0,5030 | CO_2 | " | 0,0980 | H_2O |
| | | gefunden | | | | Berechnet für | |
| | | I | II | III | IV | Monobenzoylkoso | |
| % C | 59,16 | 62,24 | 66,82 | 59,18 | | 69,15 | |
| % H | 4,62 | 5,56 | 5,27 | 4,75 | | 6,51 | |

Diese unter sich schon weit differierenden Resultate können zur Stütze der Annahme, daß ein einheitlicher Körper vorlag, nicht verwendet werden. Für meinen Teil glaube ich daher nicht, daß aus dem Verhalten des Kosins gegen Essigsäureanhydrid und Benzoylchlorid auf das Vorhandensein von Hydroxylgruppen im Kosinmolekül geschlossen werden kann.

Bei meinen weiteren Untersuchungen, die die Auffindung des wirksamen Bestandteils zum Ziele hatten, bin ich von der Mutterdroge ausgegangen, und nachdem sich herausgestellt hatte, daß der wirksame Körper in das ätherische Extrakt der Blüten übergeht, habe ich schliesslich eine grössere Quantität von E. Merck in Darmstadt bezogenen *Extractum florum Koso aethereum* verarbeitet.

Um dem wirksamen Bestandteil auf die Spur zu kommen, mußten natürlich Schritt für Schritt die durch die chemischen Manipulationen von einander getrennten Produkte auf ihre Wirksamkeit geprüft werden.

Ein Kilo gepulverte Kosoblüten wurde mit Aether erschöpft. Die erhaltene Extraktmenge betrug ungefähr 25 Prozent der angewendeten Droge und bestand aus einer dunkelgrünen, dickflüssigen Masse. Eine mittels Natriumcarbonat und Wasser aus einer kleinen Quantität des Extraktes hergestellte wässrige Lösung erwies sich als intensiv giftig für den Frosch, so daß vorläufig von der weiteren Verarbeitung der bereits mit Aether erschöpften Droge abgesehen werden konnte.

Das ätherische Extrakt wurde nun mit den unter 50° C. siedenden Anteilen des Petroläthers am Rückfluschkühler so lange behandelt, bis nichts mehr in Lösung ging. Der ungelöste Rückstand war pulverig und erwies sich bei einem Froschversuch als unwirksam. Der in Lösung gegangene Teil, nach Abdestillation des Petroläthers eine harzähnliche grüne Masse, war wirksam. 0,004 g in 1 ccm Wasser mit Hilfe von einem Tropfen konzentrierter Sodalösung gelöst und in den Brustlymphsack eines Frosches injiziert, töteten das Tier unter den Erscheinungen allgemeiner Lähmung nach 50 Minuten.

Beim Erwärmen löste sich diese Substanz in Spiritus vollständig. Beim Erkalten der Lösung schieden sich fettähnliche Massen aus, von welchen abfiltriert wurde. Das abgeschiedene Fett konnte durch

wiederholtes Auflösen in heissem Alkohol gereinigt werden und ein Wirkungsversuch zeigte, daß es unwirksam war. Der wirksame Bestandteil mußte sonach in der alkoholischen Mutterlauge zurückgeblieben sein. Nach dem Abdestillieren des Alkohols verblieb wieder eine grügefärbte, harzartige Masse, deren Wirksamkeit aber nun schon erheblich zugenommen hatte; 0,004 g lähmten nun einen Frosch schon nach 15 Minuten und töteten ihn nach 30 Minuten. Ich löste nun das soweit gereinigte Extrakt wieder in der eben hinreichenden Menge Aether und schüttelte die ätherische Lösung wiederholt mit 25% wässriger Sodalösung aus, bis von letzterer nichts mehr aufgenommen wurde.

Die ausgeschüttelte ätherische Flüssigkeit hinterließ nach dem Abdestillieren des Äthers eine grüne, nunmehr aber ganz unwirksame harzartige Masse. Die Sodalösungen wurden mit Schwefelsäure angesäuert und wieder mit Äther ausgeschüttelt, dessen Destillationsrückstand aus einem braunen, klebrigen Harze bestand. Nach abermaligem Auskochen desselben mit Petroleumäther ergab eine erneute Wirkungsprobe eine abermalige Zunahme der Wirksamkeit, indem 0,004 g schon nach 10 Minuten Lähmung und nach 25 Minuten den Tod eines Frosches verursachten.

Aus dieser Substanz schied sich, nachdem ich sie in wenig absolutem Alkohol gelöst hatte, im Vacuum nach längerer Zeit ein Bodensatz von fast weissen, nadelförmigen Krystallen ab. Durch wiederholtes Umkrystallisieren aus heissem Alkohol konnten dieselben leicht gereinigt werden, wobei lange, weisse, seideglänzende Nadeln vom Schmelzpunkte 176° C resultierten.

Der Körper, für den ich den Namen *Protokosin* vorschlage, erwies sich bei Froschversuchen als gänzlich unwirksam. Er ist leicht löslich in Aether, Chloroform, Benzol, Schwefelkohlenstoff und Aceton, sowie auch in kochendem Weingeist, schwer löslich in kaltem Alkohol und unlöslich in Wasser.

In seinen Reaktionen zeigt Protokosin eine große Aehnlichkeit mit Kosin, von welchem es aber hinsichtlich des Schmelzpunktes und der Farbe abweicht. Bei Berührung mit konzentrierter Schwefelsäure erfolgt genau wie bei Kosin Rotfärbung und beim gelinden Erwärmen die deutliche Entwicklung des Isobuttersäuregeruchs. Auf dem Platinblech erhitzt, schmelzen die Krystalle zuerst zu einer

gelben Flüssigkeit; letztere wird beim stärkeren Erhitzen immer dunkler. Auch hier tritt der Isobuttersäuregeruch auf. Endlich verbrennt der Körper ohne Hinterlassung von Asche.

Die Verbrennung im Sauerstoffstrom ergab:

| | | | | | | |
|-----|------------------------------------------------|----------|-----------|-----------------------|---------------|------------------------|
| | I. | 0,1505 g | lieferten | 0,362 CO ₂ | und | 0,101 H ₂ O |
| | II. | 0,2472 " | " | 0,596 CO ₂ | " | 0,158 H ₂ O |
| | III. | 0,1650 " | " | 0,397 CO ₂ | " | 0,106 H ₂ O |
| | gefunden | | | | | |
| | I | II | III | Mittel | Berechnet für | |
| | C ₂₉ H ₃₈ O ₉ | | | | | |
| % C | 65,58 | 65,72 | 65,47 | 65,59 | 65,66 | |
| % H | 7,44 | 7,12 | 7,15 | 7,24 | 7,17 | |

Die Molekulargewichtsbestimmungen nach der Gefrierpunktsmethode ergaben im Mittel 555.

| Substanz | Benzol | Const. Tem. | Erniedrig. | Molekulargew. |
|----------|--------|-------------------|-------------------|---------------|
| 0,133 | 19,674 | 3,46 ⁰ | 0,07 ⁰ | 473 |
| 0,354 | 19,674 | 3,46 ⁰ | 0,16 ⁰ | 551 |
| 0,552 | 19,674 | 3,46 ⁰ | 0,23 ⁰ | 598 |
| 0,671 | 19,674 | 3,36 ⁰ | 0,28 ⁰ | 597 |

Leider konnte ich wegen Mangels an Substanz keine weiteren Versuche mit diesem Körper anstellen. Es ist aber darauf aufmerksam zu machen, dafs er auch in seiner elementaren Zusammensetzung (im Mittel 65,59% C, 7,24% H) dem Kosin (im Mittel 65,92% C, 7,59% H) ziemlich nahe kommt, während sich die Molekulargewichte zu 530 (Protokosin) und 418 (Kosin) ergeben haben.

Da diese Krystalle nicht wirksam waren, so mußte der gesuchte wirksame Bestandteil noch in der Mutterlauge sich befinden. Aus derselben schieden sich indessen trotz mehrmonatlichen Stehenlassens im Vacuum keine weiteren Krystalle mehr aus. Es mußten deswegen andere Wege eingeschlagen werden, um den wirksamen Körper zu isolieren.

Eine bei der weiteren Aufarbeitung des verbliebenen Materials besonders hinderliche Eigenschaft desselben war die außerordentliche Klebrigkeit desselben und die Unmöglichkeit, es auch durch monatelanges Stehen im Exsiccator pulvertrocken zu erhalten. Außerdem zeigte es sich, dafs nach Einwirkung irgendwelcher stärkerer Agentien wie Barythydrat oder Kalk die Wirksamkeit sofort bedeutend abnahm. Schließlich gelangte ich aber doch auf folgendem Wege zu einem befriedigenden Ergebnis.

Die Masse wurde in 10% wässriger Sodalösung ohne Anwendung von Wärme aufgelöst, von kleinen Mengen dabei ungelöst gebliebenen Harzes möglichst rasch abfiltriert, das Filtrat mit der zehnfachen Menge Wasser verdünnt und hierauf mit Essigsäure bis zur schwach sauren Reaktion versetzt. Dabei erfolgte eine voluminöse Fällung gelblicher Flocken, während die überstehende Flüssigkeit gelb gefärbt erschien. Der durch Kolieren abgetrennte Niederschlag wurde bis zum Schwinden der sauren Reaktion des Waschwassers mit destilliertem Wasser ausgewaschen und dann sofort von neuem in 10% Sodalösung aufgenommen und im übrigen genau wie das erste Mal verfahren. Bei der zweiten Behandlung mit Sodalösung löste sich alles ohne Rückstand, und die nach der Essigsäurefällung über dem Niederschlag stehende Flüssigkeit war nicht mehr gelb gefärbt, sondern farblos. Der Niederschlag wurde endlich ohne jede Anwendung höherer Temperatur auf grossen, flachen Schalen über Schwefelsäure im Vacuum getrocknet und liess sich schliesslich leicht zu einem feinen, stäubenden, nur wenig gelblich gefärbten Pulver zerreiben. Die Ausbeute war befriedigend; aus 1 Kilo ätherischen Extraktes resultierten circa 100,0 g also 10% des Körpers, der sich bei Froschversuchen als intensiv wirksam erwies (0,004 g bewirkten nach 10 Minuten Lähmung, nach 25 Minuten den Tod.)

Das Kosotoxin, so möchte ich den Körper mit Bezugnahme auf seine Wirksamkeit nennen, schmilzt bei 80° C. und war aus keinem Lösungsmittel in krystallinischer Form zu erhalten. Es löst sich leicht in Alkohol, Aether, Chloroform, Benzol, Schwefelkohlenstoff und Aceton, ist aber unlöslich in Wasser. Im Gegensatz zum Kosin ist es auch in den wässrigen Lösungen der Alkalicarbonate ohne Schwierigkeit löslich. Blaues Lackmuspapier wird von der alkoholischen Lösung nicht gerötet. Im übrigen zeigt das Kosotoxin in seinen Reaktionen grosse Aehnlichkeit mit dem Kosin. Von konzentrierter Schwefelsäure wird das Pulver beim Erwärmen unter Freiwerden von Isobuttersäure mit dunkelroter Farbe gelöst. Auf dem Platinblech schmilzt es beim Erhitzen unter Bräunung und Auftreten des Isobuttersäuregeruchs und verbrennt schliesslich ohne Hinterlassung von Asche. Die Lösung in absolutem Aether mit metallischem Natrium beschickt, liess keine Wasserstoffentwicklung erkennen. Die Lösung in Kalilauge reduzierte beim Erwärmen

Kupfersulfat zu schön rotem Oxydulhydrat, die ammoniakalische Lösung reduzierte in der Wärme Silbernitrat unter Auftreten eines schönen Silberspiegels. Die alkoholische Lösung wird auf Zusatz eines Tropfens Ferrichloridlösung sofort tief dunkelbraunrot gefärbt, welche Färbung aber auf Zusatz einiger Tropfen Salzsäure vollständig wieder verschwindet.

Da nach der reduzierenden Einwirkung des Kosotoxins auf Kupfer- und Silbersalz an die Möglichkeit zu denken war, daß der Stoff die Aldehydgruppe enthielte, führte ich auch die Fuchsinreaktion aus und behandelte den Körper mit saurem Kaliumsulfit, beide Versuche lieferten indess ein negatives Ergebnis.

Auch das Vorhandensein einer Carboxylgruppe dürfte wohl auszuschließen sein, da ein nach der von Fuchs *) für die Basicitätsbestimmung von Säuren beschriebenen Methode angestellter Versuch ein unzweideutiges, durchaus negatives Resultat ergab.

Bei der Elementaranalyse (Verbrennung im Sauerstoffstrom) lieferten:

| | | | | | | | |
|------|----------|----------|--------|-----------------|-----|-------|------------------|
| I. | 0,2772 g | Substanz | 0,6295 | CO ₂ | und | 0,178 | H ₂ O |
| II. | 0,2315 | " | 0,5230 | CO ₂ | " | 0,146 | H ₂ O |
| III. | 0,3170 | " | 0,7225 | CO ₂ | " | 0,202 | H ₂ O |
| IV. | 0,3150 | " | 0,7135 | CO ₂ | " | 0,174 | H ₂ O |
| V. | 0,2315 | " | 0,5195 | CO ₂ | " | 0,141 | H ₂ O |

| | gefunden | | | | | Berechnet für | |
|-----|----------|-------|-------|-------|-------|---------------|-------------------------------------------------|
| | I | II | III | IV | V | Mittel | C ₂₈ H ₃₄ O ₁₀ |
| % C | 61,57 | 61,59 | 62,19 | 61,78 | 61,21 | 61,67 | 61,66 |
| % H | 7,14 | 6,99 | 7,08 | 6,12 | 6,73 | 6,81 | 6,71 |

Die Bestimmung der Molekulargröße nach der Gefrierpunktmethode gab folgende Resultate:

| Substanz | Benzol | Const. Temp. | Erniedrig. | Molekulargew. | Mittel |
|----------|---------|--------------|-------------------|---------------|--------|
| 0,7070 | 19,2195 | 3,41 | 0,36 ⁰ | 501 | |
| 1,5950 | 19,2195 | 3,41 | 0,77 ⁰ | 528 | |
| 0,7400 | 20,5595 | 3,41 | 0,36 ⁰ | 490 | |
| 1,5530 | 20,5595 | 3,41 | 0,70 ⁰ | 529 | 523 |
| 2,0180 | 20,5595 | 3,41 | 0,89 ⁰ | 540 | |
| 2,4080 | 20,5595 | 3,41 | 0,04 ⁰ | 551 | |

*) Monatshefte der Chemie XI 1889 p. 1139.

Angesichts der guten Uebereinstimmung der vorstehenden Zahlenwerte wird die Annahme, daß das Kosotoxin $C_{26}H_{34}O_{10}$ ein einheitlicher Körper ist, gerechtfertigt.

Da, wie bemerkt, auch das Kosotoxin bei Einwirkung von Schwefelsäure, Isobuttersäure abspaltet, so habe ich nach der beim Kosin angegebenen Weise auch hier die auftretende Säure quantitativ bestimmt und erhielt in drei Versuchen:

| I | II | III |
|-------|-------|----------------------|
| 29,92 | 29,04 | 32,56 % Buttersäure. |

Während es mir nicht gelungen war, das Kosin durch Kochen mit Kalilauge in befriedigender Weise zu spalten, zersetzte sich Kosotoxin unter dieser Versuchsbedingung leicht unter Bildung von isobuttersaurem Kali. Zur Kontrolle versuchte ich auch hier die Ausführung einer quantitativen Säurebestimmung.

Ich kochte 1,0 g getrocknete Substanz in einem Destillationskolben 5 Stunden mit 20proz. Kalilauge. Hierauf säuerte ich die Lösung mit Schwefelsäure an und destillierte die frei gewordene Isobuttersäure mit Wasserdämpfen über. Vorgelegt waren wieder 20 ccm Normalkalilauge. Das Resultat dieser Bestimmung war 31,68 Proz. Isobuttersäure, welcher Prozentgehalt mit den obigen Angaben befriedigend übereinstimmt.

Bei Zugrundelegung der für das Kosotoxin aufgestellten Formel $C_{26}H_{34}O_{10}$ würden die gefundenen Säuremengen dafür sprechen, daß hier auch zwei Butyrylreste im Molekül enthalten sind, welchen 34,8 Proz. Isobuttersäure entsprächen.

Da ich aber, wie oben bereits hervorgehoben, nicht mit Sicherheit behaupten darf, daß nur Isobuttersäure und nicht noch anderweitige flüchtige Fettsäuren abgetrennt und mit titriert worden sind, so möchte ich nicht allzuviel Gewicht auf diese Befunde legen. Späteren Untersuchungen dürften sie vielleicht als nicht ganz wertloser Anhaltspunkt dienen.

Auch die von mir aufgestellten Formeln sind natürlich vorläufig lediglich als kurze Zusammenfassung der analytischen Ergebnisse aufzufassen und können erst durch eingehendere Untersuchungen über die Konstitution dieser Körper bestätigt oder verworfen werden.

Da ich, auf dem von mir eingeschlagenen Wege zur Isolierung des Kosotoxins aus dem ätherischen Auszug der Kosoblüten das

Kosin Merck nicht erhalten konnte, so lag die Vermutung nahe, daß letzteres vielleicht durch Einwirkung energischer Reagentien auf das Kosotoxin aus diesem zu gewinnen sein würde. Es gelang mir dies auch in der That, und zwar durch Kochen des Kosotoxins mit Barythydrat.

In 2½proz. Barytlaug löst sich Kosotoxin bis auf einen unerheblichen Rückstand.

Wird die kalt bereitete Lösung mit Essigsäure angesäuert, so entsteht ein rötlicher Niederschlag, der leicht und vollständig beim Schütteln mit Aether von diesem aufgenommen wird. Der Destillationsrückstand des Aethers zeigt aber keine Neigung zur Krystallisation.

Es scheint im wesentlichen unverändertes, nur etwas dunkler gefärbtes Kosotoxin vorzuliegen. Kocht man nun aber die Lösung des Kosotoxins in Barytlaug kurze Zeit, so erfolgt bald unter Auftreten eines unangenehmen, an Stiefelwiche erinnernden Geruches, Trübung der Flüssigkeit. In dem von dieser Trübung getrennten Filtrate erzeugt Essigsäure gleichfalls einen voluminösen, rötlichen Niederschlag, der mit Äther ausgeschüttelt und nach dem Abdestillieren des letzteren in heißem Alkohol aufgenommen, nach dem Erkalten ziemlich bald zu krystallisieren anfängt. Es mag im Folgenden ein Versuch dieser Art genauer beschrieben werden.

Ich kochte 10,0 Kosotoxin mit 200,0 einer 5prozentigen Barythydratlösung ungefähr 20 Minuten. Hierbei löste sich der Körper fast vollständig. Die Lösung filtrierte ich und kochte den ungelösten Rückstand nochmals mit Wasser aus. Die vereinigten Filtrate wurden mit Essigsäure angesäuert und dann mit Äther ausgeschüttelt. Der Niederschlag ging mit rötlicher Farbe in die ätherische Lösung über. Die nach dem Abdestillieren des Äthers erhaltene, rotbraune, amorphe Masse wurde in wenig heißem Alkohol gelöst, aus welcher Lösung sich gelbe Krystalle ausschieden. Die Ausbeute betrug etwa 1,5 g, also 15 Proz. des angewandten Kosotoxins.

Um die für die Bildung des krystallisierten Kosins maßgebenden Bedingungen näher kennen zu lernen, stellte ich einen Versuch auch in der Weise an, daß Kosin und Barythydrat zu gleichen Teilen mit der erforderlichen Menge Wasser in einer Druckflasche längere Zeit (8 Stunden) im kochenden Wasserbade erhitzt wurden. Die auf diesem Wege erzielte Ausbeute an Krystallen war aber eine

ungünstigere. Auch versuchte ich, ob man vielleicht durch Abfiltrieren des in der Barytlösung beim genauen Neutralisieren mit Essigsäure entstehenden Niederschlages, Auswaschen und Trocknen desselben im Vacuum und schließliches Auflösen in Alkohol reichlichere Krystallmengen erhält. Auch dies war nicht der Fall. Nur dadurch konnte ich die Ausbeute auf 20 Proz. des verarbeiteten Kosotoxins steigern, daß ich die Menge des angewandten Barythydrates auf das Vierfache des Kosotoxins steigerte.

Aus den rotbraunen Mutterlaugen, die jedesmal intensiv nach flüchtigen Fettsäuren und zwar nicht bloß nach Essigsäure, sondern auch ganz unverkennbar nach Isobuttersäure rochen, konnten zwar nach Abtrennung der ersten reichlichen Krystallisation noch wiederholt kleinere Mengen von Krystallen erhalten werden, indessen verblieb doch immer die Hauptmenge des Reaktionsproduktes als dunkelrotbraune, amorphe Masse.

Die Krystalle bildeten nach wiederholtem Umkrystallisieren aus heißem Alkohol schöne, gelbe, zu Büscheln vereinigte Nadeln, welche bei 148°, wie das Kosin Merck schmolzen. Auch die Analysen ergaben dieselben Resultate, so daß also feststeht, daß das Kosin aus dem Kosotoxin erhalten werden kann.

| | | | | |
|------|-----------------------------|-----------------------|-----|-------------------------|
| I. | 0,2385 g Substanz lieferten | 0,578 CO ₂ | und | 0,1595 H ₂ O |
| II. | 0,2685 „ „ | 0,652 CO ₂ | „ | 0,1805 H ₂ O |
| III. | 0,2440 „ „ | 0,590 CO ₂ | „ | 0,1610 H ₂ O |

Berechnet

| | I. | II. | III. | Mittel | für C ₂₃ H ₃₀ O ₇ |
|-----|-------|-------|-------|--------|----------------------------------------------------|
| % C | 66,07 | 66,29 | 65,98 | 66,11 | 66,03 |
| % H | 7,33 | 7,49 | 7,33 | 7,38 | 7,1 |

Es hat mir leider an Zeit gefehlt, die Entstehung des Kosins aus dem Kosotoxin noch weiter zu verfolgen und zu untersuchen, ob nicht vielleicht durch weitere Modifikationen des Verfahrens die Überführung beider Körper in einander in befriedigenden Mengenverhältnissen möglich ist. Immerhin aber dürfen aus den mitgetheilten Beobachtungen jetzt schon folgende Schlüsse gezogen werden:

1. Die Bedingungen, unter denen das Kosin aus dem Kosotoxin in meinen Versuchen entstand, zusammen mit der Unmöglichkeit, es durch weniger eingreifende Behandlung der Mutterdroge aus denselben zu isolieren, machen es im höchsten Grade unwahrscheinlich,

dafs es ein präformierter, d. h. natürlicher Bestandteil der *flores Koso* ist.

2. Das konstante Auftreten des Isobuttersäuregeruchs und reichlicher Mengen amorpher rotbrauner Nebenprodukte sprechen dafür, dafs die chemische Umwandlung des Kosotoxins in Kosin kein sehr einfacher Vorgang ist, wie denn auch vor der Hand der Vergleich der elementaren Zusammensetzung und der Molekulargewichte beider Körper einfache Beziehungen derselben, wie z. B. die eines Hydrates zu einem Anhydrid nicht erkennen lassen.

Die Untersuchung des Kosotoxins in chemischer und pharmakologischer Beziehung wird im hiesigen pharmakologischen Institute fortgesetzt.

Leipzig im Dezember 1893.

Zur Darstellung der Glyoxylsäure.

Von Dr. Carl Boettinger.

(Eingegangen den 14. 1. 1894)

Wenn man das von Debus (Liebig's Annalen 100. 1, Kekulé Band II. Seite 20) stammende Rezept kritisch prüft — 220 g. Alkohol von 80 pCt. werden mit 100 g. Wasser, dieses mit 200 g. rother rauchender Salpetersäure in hohen schmalen Flaschen unterschichtet — so muss man sich fragen, welchen Zweck eigentlich die übergrofse Menge des Alkohols hat. Denn angenommen, die Glyoxylsäure entstände aus Letzterem in theoretischer Ausbeute durch Oxydation, so würden auf ein Molekül Alkohol immerhin zwei Moleküle Salpetersäure erforderlich sein gemäfs der Gleichung:



Dieselbe Menge Salpetersäure würde nötig sein, wenn an Stelle der Glyoxylsäure Oxalsäure erzeugt würde, in dem Falle müfste die Salpetersäure bis zu Stickstoff reduziert werden. Nun entstehen in dem Prozesse neben vorgenannten Verbindungen noch Essigsäure, Glycolsäure und Glyoxal, deren Erzeugung bei weitem weniger Sauerstoff erfordert. Acetaldehyd konnte ich unter den Oxydationsprodukten nicht auffinden, ich vermute seine Bildung