

1. 0,507 g wurden mit Wasser zu 24,9446 ccm aufgelöst. α_D betrug im 2 dm-Rohr $-0,6^\circ$. Daraus berechnet sich $[\alpha]_D = \frac{60 \cdot 24,9446}{2 \cdot 50,7} = -14,76^\circ$.

2. 0,8344 g mit Wasser zu 12,9084 g gelöst, zeigten im 2 dm-Rohr $\alpha_D = -2^\circ$. Daraus berechnet sich, da $d = 1,0184$, $[\alpha]_D^{20} = -15,19^\circ$.

Der Schmelzpunkt des aus Wasser in schönen derben Krystallen erhaltenen Präparates lag bei 243° .

Drehungsvermögen des l-tropinsäuren Ammoniums.

Eine Auflösung der Säure in Ammoniak wurde über Schwefelsäure bis zum konstanten Gewicht getrocknet.

0,7707 g wurden mit Wasser zu 24,9446 ccm bei 20° aufgefüllt. α_D betrug im 2 dm-Rohr $+1^\circ 1'$. Daraus berechnet sich $[\alpha]_D^{30} = +16,46^\circ$.

Das Drehungsvermögen des Ammonsalzes besitzt daher nicht nur entgegengesetztes Vorzeichen, sondern ist auch stärker, als das der freien Säure.

Versuche zur Zerlegung der r-Ecgoninsäure sind zwar ebenfalls bereits angestellt worden, doch haben sie bisher noch keinen Erfolg gehabt, zumal die zur Verfügung stehende Menge sehr gering ist.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Ueber die Bestandteile der Kosoblüten.

Von Dr. phil. Arthur Lobeck aus Görlitz.

(Eingegangen den 1. X. 1901.)

Nachdem durch verschiedene im Leipziger pharmakologischen Institute ausgeführten Untersuchungen die Chemie der Körper der Filixsäuregruppe in wesentlichen Stücken gefördert worden war, erschien es wünschenswert, auch die allem Anschein nach nahe verwandten Kosobestandteile einer erneuten Untersuchung zu unterziehen.

Hierbei waren einerseits die Darstellungsmethoden zu berücksichtigen, welche sich bei der Isolierung der Filixbestandteile als sehr brauchbar erwiesen hatten, andererseits aber besonders zu untersuchen, wie sich die reinen Kosostoffe bei der Spaltung mit Natronlauge und Zinkstaub verhielten.

Ein besonderes Augenmerk war ferner auf die neueren Angaben von Daccomo und Malagnini¹⁾ zu richten, welche aus dem bisher

¹⁾ Bulletino chimico-farmaceutico 1897, fasc. XX, 609.

und auch von Leichsenring¹⁾ noch als einheitlich angesehenen Kosin (Schmp. 148°) einen höher bei 160—161° schmelzenden Körper abtrennen und von diesem auch krystallisierte Benzoyl- und Acetyl-derivate gewinnen konnten.

Einem Vorschlage des Herrn Prof. R. Boehm folgend, habe ich die Untersuchung in den angedeuteten Richtungen unternommen.

Die Litteratur über Flores Koso ist in diesem Archiv wiederholt so ausführlich berücksichtigt worden, dass ich auf eine erneute Behandlung derselben hier verzichten und sofort mit der Mitteilung meiner eigenen Resultate beginnen kann.

I. Kosin.

Das mir zur Verfügung stehende Merck'sche Handelspräparat bestand aus zitronengelben Nadeln vom Schmelzpunkte 142. Nach Leichsenring's Vorgang krystallisierte ich es mehrmals aus heissem Alkohol um, bis es konstant bei 148° schmolz. Bezüglich seiner Eigenschaften und Reaktionen habe ich den Angaben Leichsenring's nichts hinzuzufügen.

Bei der Elementaranalyse erhielt ich Werte, welche gut auf die von Leichsenring berechnete Formel $C_{28}H_{30}O_7$ stimmen, wie folgende Zusammenstellung zeigt.

	1.	0,1860 g gaben	0,4501 CO_2	und	0,1205 H_2O .	
	2.	0,1425 " "	0,3440 " "		0,0914 "	
	3.	0,1633 " "	0,3950 " "		0,1087 "	
Berechnet für			Gefunden:			
$C_{28}H_{30}O_7$:		1.	2.	3.	Mittel	
C	66,03	66,02	65,89	65,95	65,92	
H	7,10	7,21	7,16	7,05	7,14.	

Wie bereits erwähnt, waren Daccomo und Malagnini auf Grund ihrer Untersuchungen zu dem Resultate gelangt, dass das Kosin kein einheitlicher Körper sei. Es war für mich von Wichtigkeit, diese Angaben nachzuprüfen.

In der That gelang es mir auch, durch oft wiederholtes Umkrystallisieren des bei 148° schmelzenden Kosins aus absolutem Alkohol schliesslich einen Körper zu erhalten, welcher den Schmp. 160° besass. Letzterer veränderte sich dann auch nach mehrfachem weiterem Umkrystallisieren nicht mehr. Dieser Körper ist jedenfalls mit dem von den beiden italienischen Autoren erhaltenen identisch, da auch diese den Schmp. 160—161° angeben.

Aus den Mutterlaugen schieden sich beim Einengen immer wieder beträchtliche Mengen von Krystallen aus, welche auf dieselbe Weise

¹⁾ Dieses Archiv 232, 50.

behandelt werden mussten, bis schliesslich aus den allerletzten, schon dunkelgelb bis rot gefärbten, etwas konzentrierten Mutterlaugen harte dunkelgelbe Prismen auskrystallisierten. Letztere besaßen nach mehrfacher Reinigung durch Umkrystallisieren den Schmp. 120—121°. Dass die ganze Operation äusserst zeitraubend und auch verlustreich war, liegt auf der Hand, doch verliefen alle Versuche, auf anderen Wegen schneller zum Ziele zu kommen, ergebnislos. Dem bei 160° schmelzenden Anteil des Handelspräparates möchte ich den Namen α -Kosin beilegen, während ich für den niedrig schmelzenden die Bezeichnung β -Kosin vorschlage. Die Menge des letzteren ist gering. Ich erhielt aus dem Handelspräparat nur 4 %. Hierdurch, sowie auch durch den Umstand, dass zur Auffindung des β -Kosins eine äusserst langwierige Operation nötig ist, wird es erklärlich, dass dasselbe bisher von allen Autoren, ausser den beiden genannten, übersehen worden ist.

Noch andere Körper zu isolieren gelang mir nicht. Die Mutterlaugen vom β -Kosin waren schliesslich dunkelrot gefärbt und schieden keine Krystalle mehr ab.

1. α -Kosin (Schmp. 160°).

Das α -Kosin vom Schmp. 160° bestand aus prachtvoll ausgebildeten, langen, zitronengelben Nadeln, welche die gleichen Reaktionen wie Kosin zeigten. Die einzige Ausnahme in dieser Beziehung bestand darin, dass eine Lösung des α -Kosin in absolutem Aether auf Zusatz von metallischem Natrium Wasserstoff entwickelte. Dies deckt sich mit einer auch von Dacomo-Malagnini gemachten Beobachtung.

Ein Froschversuch zeigte, dass auch dieses α -Kosin unwirksam ist, wie es früher schon von Leichenring für das bei 148° schmelzende Präparat festgestellt worden war.

Zunächst führte ich einige Verbrennungen mit Bleichromat aus. Die hierbei erhaltenen Resultate stimmen am besten auf die Leichenring'sche Formel, nähern sich aber auch den Werten, welche sich für die von Dacomo-Malagnini aufgestellte Formel berechnen.

1. 0,1574 g gaben 0,3799 CO₂ und 0,0976 H₂O.

2. 0,1394 " " 0,3374 " " 0,0879 "

3. 0,1730 " " 0,4173 " " 0,1120 "

Berechnet für		Gefunden:			
C ₂₈ H ₈₀ O ₇ (L.):	C ₂₈ H ₇₆ O ₇ :	1.	2.	3.	Mittel
C 66,03	65,67	65,82	65,99	65,78	65,86
H 7,10	6,47	6,87	7,03	7,17	7,02.

Mehrere der zur Filixsäuregruppe gehörigen Körper, mit denen das Kosin, wie später noch genauer zu zeigen sein wird, eine grosse

Aehnlichkeit besitzt, enthalten in ihren Molekülen Methyläthergruppen. Es war daher von vornherein nicht unwahrscheinlich, dass auch am Aufbau des Kosinmoleküls Methoxylgruppen teilnehmen. Die Annahme hat sich bestätigt.

Ich führte die Methoxylbestimmungen nach der von Gregor modifizierten Zeisel'schen Methode aus ¹⁾. Zu jeder Titration wurden immer 50 ccm, also der $\frac{1}{5}$ Teil des Filtrats vom Jodsilber verwandt. Die hierdurch nötig gemachte Multiplikation mit 5 ist bei den folgenden Angaben bereits ausgeführt.

1. 0,1518 g α -Kosin.

- a) Verbraucht 1,35 ccm $\frac{n}{10}$ Silbernitratlösung, entsprechend 0,1586 Ag J oder 0,02095 g O CH₃.
 b) Verbraucht 1,4 ccm $\frac{n}{10}$ Silbernitratlösung, entsprechend 0,1645 Ag J oder 0,0217 g O CH₃.

2. 0,1647 g α -Kosin.

- a) Verbraucht 1,52 ccm $\frac{n}{10}$ Silbernitratlösung, entsprechend 0,1783 Ag J oder 0,02355 O CH₃.
 b) Verbraucht 1,5 ccm $\frac{n}{10}$ Silbernitratlösung, entsprechend 0,17625 Ag J oder 0,02327 O CH₃.
 c) Verbraucht 1,52 ccm $\frac{n}{10}$ Silbernitratlösung, entsprechend 0,1783 Ag J oder 0,02355 O CH₃.

Berechnet für

Gefunden:

[C ₂₂ H ₃₇ (OCH ₃) ₆]:		[C ₂₁ H ₂₄ (OCH ₃) ₅ O ₅]:		1a	1b	2a	2b	2c	Mittel
OCH ₃				7,41	14,82	13,80	14,32	14,29	14,13
						14,29	14,13	14,29	14,17.

Im α -Kosinmolekül sind demnach zwei Methoxylgruppen enthalten.

Tribenzoyl- α -Kosin.

Daccomo und Malagnini hatten, wie oben erwähnt, Acetyl- und Benzoylderivate des α -Kosins dargestellt, nach deren Zusammensetzung drei Hydroxylgruppen im α -Kosin anzunehmen sind. Ich kann auch in diesem Punkte, soweit es sich um das Benzoylprodukt handelt, die Angaben der italienischen Forscher bestätigen.

3,0 g α -Kosin wurden in 30 ccm 10%iger Kalilauge gelöst und die Lösung solange mit 3,0 g Benzoylchlorid geschüttelt, bis der Geruch nach letzterem vollständig verschwunden war. Hierbei fiel aus der braungelb gefärbten Flüssigkeit ein weisslich gelber, zu Klumpen zusammenballender, schmieriger Körper aus. Diesen behandelte ich im Kölbchen, später in einem Porzellanmörser solange mit Natriumkarbonatlösung, bis er hart geworden war und sich leicht zerreiben

¹⁾ Monatshefte für Chemie 1898, pag. 116.

liess. Hierauf brachte ich ihn aufs Filter und wusch solange mit verdünnter (etwa 5%iger) Natronlauge aus, bis das Filtrat auf Zusatz von verdünnter Schwefelsäure nicht mehr getrübt wurde, bis also alles Natriumbenzoat verschwunden war.

Das durch mehrfaches Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol gereinigte Reaktionsprodukt bestand aus weissen mikroskopisch kleinen oktaedrischen Prismen, welche bei ungefähr 160° zusammensinterten, um dann bei $174\text{--}175^{\circ}$ zu einer schwach gelblich gefärbten Flüssigkeit zu schmelzen, welche nach dem Erkalten nicht wieder krystallinisch erstarrte; die Krystalle waren vollständig geruchlos. Sie lösten sich leicht in Alkohol und Aether, nicht aber in Alkalikarbonaten und Ammoniak. Eisenchlorid rief in der alkoholischen Lösung weder eine Färbung noch eine Fällung hervor.

Als ich die alkalischen Mutterlaugen von dem beschriebenen schmierigen Körper mit verdünnter Essigsäure bis zur schwach alkalischen Reaktion abstumpfte, fiel aus ihnen noch eine beträchtliche Menge (30%) unveränderten α -Kosins vom Schmp. 160° aus. Um nun eine bessere Ausbeute zu erzielen, gleichzeitig auch um zu untersuchen, ob vielleicht noch andere Benzoylprodukte entstanden, stellte ich einen zweiten Versuch mit 4,0 g α -Kosin und 4,4 g Benzoylchlorid ganz in der beschriebenen Weise an. Hier nun goss ich aber die Mutterlauge von dem schmierigen Körper ab und schüttelte sie wieder mit Benzoylchlorid. Dabei fiel eine neue Menge des Benzoylderivates aus. Diese Operation wiederholte ich, indem ich dabei immer für einen Ueberschuss an Kalilauge sorgte, solange, bis auf erneuten Zusatz von Benzoylchlorid nichts mehr ausfiel. Beim Abstumpfen der letzten Flüssigkeit mit Essigsäure bis zur schwach alkalischen Reaktion schied sich dann kein unverändertes α -Kosin mehr aus.

Die einzelnen bei der fraktionierten Benzoylierung erhaltenen Produkte reinigte ich gesondert, konnte jedoch feststellen, dass sie alle identisch waren, da sie den gleichen Schmp., $174\text{--}175^{\circ}$, besaßen.

Auf die zuletzt beschriebene Art der Benzoylierung erhielt ich aus 4,0 g α -Kosin 7,2 g Benzoylprodukt, erzielte also eine sehr zufriedenstellende Ausbeute.

Daccomo und Malagnini haben gefunden, dass das von ihnen hergestellte Benzoylprodukt ein Tribenzoylkosin war. Da sie jedoch weder den Schmelzpunkt angeben, noch andere Eigenschaften mitteilen, welche als Anhaltspunkte für einen Vergleich zwischen ihrem Benzoylprodukt und dem meinigen hätten können, so war ich ausschliesslich auf die Resultate der Elementaranalysen angewiesen.

Diese stimmten in der That auf ein Tribenzoyl- α -Kosin wie die nebenstehenden Zahlen zeigen.

1. 0,1266 g gaben 0,3340 CO₂ und 0,0625 H₂O.
2. 0,1376 " " 0,3638 " " 0,0697 "

Berechnet für		Gefunden:		
C ₂₃ H ₂₇ (C ₇ H ₆ O) ₃ O ₆ : (Leichenring)	C ₂₂ H ₂₃ (C ₇ H ₆ O) ₃ O ₇ : (Dacomo-Malagnini)	1.	2.	Mittel
C 72,07	72,27	71,96	72,17	72,07
H 6,14	5,32	5,48	5,59	5,54.

Wie man sieht, stimmt der gefundene Kohlenstoffgehalt auf beide Formeln, der für den Wasserstoff ermittelte Wert dagegen besser auf die letztere Formel.

Mit dem Benzoylprodukt führte ich ausserdem noch eine Methoxylbestimmung aus, um eine weitere Bestätigung dafür zu erhalten, dass wirklich Tribenzoylkosin vorlag.

Bei dieser Bestimmung verfuhr ich nun nach der ursprünglichen Zeisel'schen Methode, indem ich das entstandene Jodsilber nach dem Auswaschen, Trocknen usw. direkt zur Wägung brachte.

Hierbei ergaben 0,1619 g Benzoylprodukt 0,1109 g Jodsilber, entsprechend 0,01464 g Methoxyl.

Berechnet für:		Gefunden:
C ₂₃ H ₂₇ (C ₇ H ₆ O) ₃ O ₇ : (Leichenring)	C ₂₂ H ₂₃ (C ₇ H ₆ O) ₃ O ₇ : (Dacomo-Malagnini)	
OCH ₃ 8,46	8,64	9,04.

2. β-Kosin (Schmp. 120°).

Ich wende mich nun zu dem zweiten aus dem Handelskosin isolierten Körper, für welchen ich den Namen β-Kosin vorgeschlagen habe.

Dasselbe krystallisiert nicht in Nadeln, sondern in intensiv gelb gefärbten Prismen. In seinem Verhalten gegen Reagentien habe ich nichts von den Reaktionen des α-Kosins Abweichendes gefunden. Erwähnt sei, dass sich das β-Kosin leichter in Alkohol löst als das α-Kosin.

Die auf den ersten Blick etwas auffällige Thatsache, dass das Kosin, bevor es in seine Bestandteile zerlegt worden war, bei den Elementaranalysen doch immer übereinstimmende Resultate ergab, sodass man nicht vermuten konnte, dass es ein Gemisch zweier verschiedener Körper sei, findet ihre Erklärung dadurch, dass beide Körper von gleicher Zusammensetzung sind.

1. 0,1479 g gaben 0,3589 CO ₂ und 0,0917 H ₂ O.			
2. 0,1678 " " 0,4069 " " 0,1036 "			
Berechnet für		Gefunden:	
C ₂₃ H ₃₀ O ₇ :		1.	2.
C 66,03	66,17	66,03	66,13
H 7,10	6,89	6,95	6,92.

Wie man sieht, ist die Uebereinstimmung der gefundenen Zahlen mit den für das α -Kosin festgestellten eine genügende.

Ausser seiner prozentischen Zusammensetzung hat das β -Kosin mit dem α -Kosin noch das Vorhandensein zweier Methoxylgruppen im Molekül gemeinsam.

Es lieferten 0,1578 g β -Kosin 0,1710 g Jodsilber, entsprechend 14,54 % Methoxyl, während sich nach der Formel $C_{23}H_{30}O_7$ 14,82 % berechnen.

Aus den wenigen Angaben, welche ich über das β -Kosin machen kann, ist es natürlich nicht möglich, irgend welche Vermutung darüber auszusprechen, in welchem Verhältnis es zum α -Kosin steht.

Erwähnenswert ist noch, dass, wie verschiedene Froschversuche zeigten, auch das β -Kosin völlig wirkungslos ist.

3. Spaltungsversuche mit α -Kosin.

Aus Kosin wird, wie schon Flückiger und Buri¹⁾ beobachteten, ebenso wie aus Filixsäure bei der Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure Buttersäure gebildet. R. Boehm²⁾ hat dann im Anschluss an seine Untersuchungen über die Filixkörper gefunden, dass sowohl bei der Säure- als auch bei der Alkalispaltung des Kosins ausser Buttersäure analog wie aus den Stoffen der Filixsäuregruppe Phenole der Phloroglucinreihe entstehen. Ich hatte die Aufgabe, diesen Gegenstand näher zu verfolgen.

a) Spaltung des α -Kosins mit Natronlauge und Zinkstaub.

Hierbei verfuhr ich genau nach der von R. Boehm³⁾ beschriebenen Methode: 15,0 g Kosin vom Schmp. 160° wurden in 75 ccm 10%iger Natronlauge gelöst und die Lösung 30 Stunden lang mit 30,0 g Zinkstaub auf dem Wasserbade digeriert. Aus dem in verdünnter Schwefelsäure aufgefangenen Filtrat vom Zinkstaub schied sich ein rotgelber Harzkuchen ab. Von diesem filtrierte ich ab, machte das Filtrat mittelst Soda alkalisch und schüttelte es wiederholt mit Aether aus.

Nach dem Abdestillieren des Aethers hinterblieb nur etwa ein Gramm eines schmierigen rotgelben Rückstandes. Denselben kochte ich solange mit Benzol aus, bis sich nichts mehr darin löste, liess das Benzol an der Luft verdunsten und digerierte den Rückstand mit Wasser und Tierkohle. Aus dem wässrigen Filtrat schieden sich bald zu Sternen vereinigte rechtwinkelige Prismen aus, welche nach wiederholtem Umkrystallisieren im lufttrockenen Zustande den Schmp. 91° besaßen.

1) Dieses Archiv 1874, 193.

2) Nichtpublizierte Versuche.

3) Annal. d. Chem. 302, 173.

Die wässrige Lösung dieser Krystalle zeigte folgende Reaktionen. Ein mit Salzsäure befeuchteter Fichtenspan wurde intensiv blutrot gefärbt.

Eisenchlorid rief in der Lösung eine schön indigoblaue Färbung hervor, welche jedoch rasch abblasste.

Sehr charakteristisch war die Reaktion mit Chlorkalklösung. Jedesmal beim Einfallen eines Tropfens dieses Reagens entstand eine intensiv kirschrote Färbung, welche schnell in Gelb überging.

Bei der Weselsky'schen Reaktion entstand ein reichlicher purpurroter Niederschlag.

Alle diese Reaktionen, besonders die charakteristische mit Chlorkalk, konnten in Gemeinschaft mit dem Schmelzpunkt keinen Zweifel darüber lassen, dass der vorliegende Körper Methylphloroglucinmonomethyläther war und zwar derselbe, welchen R. Boehm als Spaltungsprodukt des Aspidins erhalten und beschrieben hat¹⁾.

Leider war es wegen der geringen Menge, welche ich von diesem Körper erhalten hatte, nicht möglich, Verbrennungen und Methoxylbestimmungen damit auszuführen.

Ausser diesem Aether noch andere Phloroglucinderivate aufzufinden, gelang mir nicht.

Den Harzkuchen, welcher sich nach dem Einfiltrieren des Reaktionsgemisches in verdünnte Schwefelsäure auf der Flüssigkeit ausgeschieden hatte, löste ich in der hinreichenden Menge heissen Alkohols. Nach dem Erkalten der Lösung schieden sich alsbald in reichlicher Menge rotgelbe Nadeln aus, welche sich nach dem Umkrystallisieren durch ihren Schmp. 160° als unzersetzt α -Kosin auswiesen. Ihre Menge betrug 12,5 g. Es waren also von den angewendeten 15,0 g höchstens 2,0 g in Reaktion getreten.

Aus den Mutterlaugen dieser Krystalle war weiter nichts zu erhalten als dunkelrote Schmier. Insbesondere fahndete ich hierbei vergebens auf Filicinsäure oder einen ihr verwandten Körper.

Das α -Kosin zeigt also insofern ein von den Körpern der Filixsäuregruppe abweichendes Verhalten, als es durch Zinkstaub und Natronlauge nur wenig angegriffen wird und hierbei keine Filicinsäure liefert.

b) Spaltung des α -Kosins durch konzentrierte Schwefelsäure.

Dieses Verfahren ermöglichte es mir, für die Analyse ausreichende Mengen von Methylphloroglucinmonomethyläther aus α -Kosin zu gewinnen.

¹⁾ Annal. d. Chem. 302, pag. 187.

Kosin löst sich bekanntlich in konzentrierter Schwefelsäure schon in der Kälte mit gelber Farbe; beim Erwärmen geht letztere in Rot über und tritt Buttersäuregeruch auf. Giesst man nun in viel Wasser, so scheidet sich ein ziegelrotes Pulver ab; die davon abfiltrierte hellgelbe Flüssigkeit giebt intensive Spanreaktion; aus ihr kann, nachdem man sie mit Soda bis zur stark alkalischen Reaktion versetzt hat, durch Ausschütteln mit Aether der erwähnte Phenoläther isoliert werden. Ich habe gefunden, dass die Rohausbeute daran sich am günstigsten gestaltet (14,12% des Ausgangsmaterials), wenn man das in ca. 10 Teilen konzentrierter Schwefelsäure gelöste Kosin 10 Minuten lang auf dem kochenden Wasserbade erwärmt und dann in Wasser giesst.

Aus dem Aetherdestillationsrückstand wurde in der bereits oben angegebenen Weise Methylphloroglucinmonomethyläther im reinen Zustande erhalten.

Der Schmelzpunkt der lufttrockenen Krystalle war 81° ; nach dem Entwässern über Schwefelsäure 118° .

1. 0,0348 g (lufttrocken) verloren über Schwefelsäure 0,0078 g H_2O .
2. 0,0353 „ „ „ „ „ 0,0036 „ „

Berechnet für		Gefunden:		
$C_8H_{10}O_3 + H_2O$:		1.	2.	Mittel
H_2O	10,41	10,42	10,19	10,30.

3. 0,1342 g (wasserfrei) gaben 0,3062 CO_2 und 0,0797 H_2O .

4. 0,1673 „ „ „ 0,3824 „ „ 0,0992 „

Berechnet für		Gefunden:		
$C_8H_{10}O_3$:		1.	2.	Mittel
C	62,34	62,23	62,34	62,29
H	6,49	6,63	6,58	6,61.

Es ist sonach erwiesen, dass α -Kosin ausser Buttersäure den Komplex des Methylphloroglucinmonomethyläthers einschliesst. Anderweitige Spaltungsprodukte konnten bis jetzt nicht isoliert werden.

II. Untersuchung der aus den Flores Koso isolierten Körper.

Nachdem durch die Untersuchungen Leichsenrings im Protokosin und Kosotoxin zwei neue Bestandteile der Flores Koso aufgefunden worden waren, erschien es wünschenswert, den Gegenstand weiter zu verfolgen, einerseits um festzustellen, ob die genannten Stoffe konstant in der Droge vorkommen, andererseits um zu versuchen, ob die ziemlich umständliche und zeitraubende Methode Leichsenrings zur Isolierung des Protokosins und Kosotoxins nicht durch eine kürzere und einfachere zu ersetzen sei.

Da nun R. Boehm in der Magnesiamethode ein bequemes und zweckmässiges Verfahren gefunden hatte, um das officinelle Filix-extrakt in seine Bestandteile zu zerlegen, lag es nahe, dieselbe Methode auch auf das ätherische Kosoextrakt anzuwenden, in welchem, wie Leichsenring schon gezeigt hat, die wesentlichen Bestandteile der Kosoblüten sich finden.

Es wurde daher schon kurz nach dem Abschluss der Leichsenring'schen Arbeit (1895) im hiesigen pharmakologischen Institut ein Kilo von Merck in Darmstadt bezogenen ätherischen Kosoextrakts mit *Magnesia usta* zum Pulver verrieben, dieses mit Wasser bis zur Erschöpfung ausgelaugt, die wässrigen Auszüge mit verdünnter Schwefelsäure gefällt und der Niederschlag nach sorgfältigem Auswaschen getrocknet.

Die Ausbeute betrug aus einem Kilo 166,7 g Rohkosin.

Die folgenden Notizen über die weitere Bearbeitung dieses Produktes sind mir vom Professor R. Boehm mitgeteilt worden. Es sollte meine Aufgabe sein, die begonnene Untersuchung weiterzuführen.

Das wohlgetrocknete Rohkosin wurde in möglichst wenig Methylalkohol gelöst, die hellgelbe Lösung von Papierfasern und dergleichen abfiltriert und dann in geschlossenem Gefässe ruhig stehen gelassen. Nach etwa drei Wochen begannen sich Krystalle abzuscheiden. Als nach Ablauf von drei Monaten keine weitere Zunahme der Krystallisation mehr zu bemerken war, wurde die überstehende Mutterlauge abgegossen, durch Abdestillieren von Methylalkohol auf die Hälfte eingengt und als auch hiernach keine weitere Krystallabscheidung mehr erfolgte, wurde die Lösung im Vakuum über Schwefelsäure zum dickflüssigen Sirup eingedunstet. Die Krystalle wurden aus siedendem Aethylalkohol wiederholt umkrystallisiert und hierdurch rein in Form farbloser, feiner, zu Drusen vereinigter Nadeln vom Schmp. 182° erhalten. Die Ausbeute war gering und betrug nur einige Gramm. (Protokosin.)

Der eingedickte Sirup wurde zunächst in der Kälte mit leichtsiedendem Petroläther ausgezogen. Der erste Petrolätherauszug wurde abdestilliert. Aus dem ziemlich geringen, dünnsirupösen Rückstand schieden sich nach langem Stehen wieder kleine Mengen gelblicher Krystalle ab, welche nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol unscharf bei $165\text{--}170^{\circ}$ schmolzen. Die späteren Petrolätherauszüge hinterliessen nun ganz geringe Mengen eines harzartigen nicht mehr krystallisierenden Rückstandes.

Die in Petroläther nicht gelöste Masse wurde nun mit Aethyläther übergossen, worin sich alles rasch löste, der Aether zum grössten

Teil abdestilliert und nun von neuem Petroläther aufgegossen. Es entstand sofort ein pulveriger gelbrötlicher Niederschlag. Nach einer Woche goss man die klare Flüssigkeit ab, löste den Niederschlag in wenig Aether und fällte die Lösung abermals mit Petroläther. Die beiden petrolätherischen Flüssigkeiten wurden vereinigt, bis zum dünnen Sirup abdestilliert, und der amorphe Niederschlag gesondert für sich aufbewahrt. Der Sirup begann nun von neuem zu krystallisieren und schied nach langem Stehen 4—6 seitige farblose Tafeln ab, von welchen nach dem Umkrystallisieren 2,8 g erhalten wurden. Der Schmelzpunkt lag unscharf zwischen 164° und 174° .

Die Mutterlauge dieser Krystalle, also der in ätherhaltigen Petroläther lösliche Teil, betrug nach langem Stehen im Vakuum über Schwefelsäure noch ca. 100,0 g.

In diesem Zustand wurden mir die Materialien zur genaueren Untersuchung überlassen. Ich berichte zunächst über die beiden krystallinischen Körper.

1. Protokosin.

Die zuerst aus der methylalkoholischen Lösung des Rohkosins ausgeschiedenen Krystalle waren in ihren Eigenschaften dem Protokosin Leichenrings sehr ähnlich, wichen von ihm aber im Schmelzpunkt ab. Leichenring giebt für Protokosin 176° an, ich fand aber auch nach mehrmaligem Umkrystallisieren konstant 182° .

Der Körper krystallisierte in farblosen, kleinen, glänzenden Nadeln, leicht löslich in Aether, Benzol, Chloroform, Aceton und heissem Alkohol, schwer löslich in kaltem Alkohol, unlöslich in Wasser. In konzentrierter Schwefelsäure lösten sie sich ebenso wie Kosin leicht auf.

Erwärmt man die Lösung in Schwefelsäure gelinde, so macht sich auch hier ein Geruch nach Buttersäure bemerkbar. Beim Eingiessen der Lösung in Wasser schieden sich Flocken ab, doch zeigte das Filtrat keine Spanreaktion. Eisenchlorid rief in der alkoholischen Lösung der Krystalle eine schwarzbraune Färbung hervor. Ammoniakalische Silberlösung wurde in der Hitze unter Auftreten eines Silber spiegels reduziert, dagegen wirkte eine alkalische Lösung der Krystalle auf Kupfersulfat nicht reduzierend ein.

1. 0,2428 g gaben 0,5940 CO_2 und 0,1598 H_2O .

2. 0,1875 „ „ 0,4582 „ „ 0,1215 „

Berechnet für	Gefunden:		
Protokosin Leichenring	1.	2.	Mittel
$\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_9$:			
C 65,66	66,72	66,60	66,66
H 7,17	7,29	7,20	7,25.

Wie ersichtlich, entsprechen die zwar unter sich gut übereinstimmenden Resultate der Elementaranalyse nicht der von Leichsenring für das Protokosin aufgestellten Formel, wohl aber wären sie mit der Annahme vereinbar, dass mir ein „Anhydroprotokosin“ vorlag, welches durch Kondensation von zwei Molekülen Protokosin unter Austritt eines Moleküls Wasser entstanden sein könnte:



Berechnet für $\text{C}_{58}\text{H}_{74}\text{O}_{17}$: Gefunden im Mittel:

C	66,79	66,66
H	7,10	7,25.

Der Versuch bestätigte diese Vermutung. Es gelang mir, das Anhydroprotokosin durch einfaches Umkrystallisieren aus wasserhaltigem Alkohol in Protokosin vom Schmp. 176° überzuführen.

Die mit diesen Krystallen ausgeführten Elementaranalysen lieferten Werte, welche jetzt sehr gut auf Leichsenring's Protokosinformel $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_9$ stimmten.

1. 0,1455 g gaben 0,3498 CO_2 und 0,0970 H_2O .
2. 0,1446 „ „ 0,3480 „ „ 0,0954 „

Berechnet für

Gefunden:

$\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_9$:	1.	2.	Mittel
C 65,66	65,56	65,63	65,58
H 7,17	7,42	7,33	7,37.

Ich kann sonach die Richtigkeit der Angaben Leichsenring's bestätigen und dahin erweitern, dass dieser Körper auch in Form eines Anhydrids auftreten kann.

Eine mit dem Protokosin vorgenommene Methoxylbestimmung zeigte, dass auch dieser Körper Methyläthergruppen enthält und zwar, wie aus dem folgenden Resultat mit genügender Sicherheit hervorgeht, deren zwei. 0,1970 g Substanz gaben 0,1715 g Jodsilber, entsprechend 0,02265 g Methoxyl.

Berechnet für zwei Methoxylgruppen: Gefunden:

OCH_3 11,70	11,50.
----------------------	--------

Weitere Untersuchungen über das Protokosin konnte ich leider aus Mangel an Material nicht ausführen, zumal ich diesen Körper in den später untersuchten Extrakten nie wieder aufgefunden habe.

2. Kosidin.

Der Körper, welcher aus den durch Petrolätherfällung, wie oben angeführt, gereinigten Mutterlaugen des Protokosins in Tafeln auskrystallisierte, schmolz nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 178° .

Da er mit keinem der früher isolierten Kosobestandteile identisch ist, soll er mit dem Namen Kosidin bezeichnet werden.

Im reinen Zustand bildet das Kosidin kleine viereckige, fast farblose Täfelchen. Sie sind leicht löslich in Aether, Chloroform, Benzol, heissem Alkohol und Alkalien.

In seinen Reaktionen zeigt das Kosidin grosse Aehnlichkeit mit Kosin und Protokosin. Die Lösung in Kalilauge reduziert Kupfersulfat beim Erwärmen zu schön rotem Oxydulhydrat. Ebenso wird auch ammoniakalische Silberlösung in der Hitze unter Bildung eines Silberspiegels reduziert. Eisenchlorid färbt die alkoholische Lösung tief dunkelbraunrot. Diese Färbung verschwindet jedoch auf Zusatz weniger Tropfen Salzsäure. An Fröschen angestellte Versuche ergaben, dass Kosidin eine schwache, derjenigen des Kosotoxins ähnliche Wirkung besitzt.

1.	0,1746 g	gaben	0,3993	CO ₂	und	0,1251	H ₂ O.
2.	0,1537	" "	0,3519	" "	" "	0,1108	"
3.	0,1539	" "	0,3518	" "	" "	0,1098	"

Berechnet für

Gefunden:

C ₈₁ H ₄₆ O ₁₁ :	1.	2.	3.	Mittel
C 62,62	62,38	62,45	62,31	62,38
H 7,7	7,96	8,00	7,93	7,96.

Auch Kosidin enthält Methoxylgruppen. Bei der Methoxylbestimmung gaben 0,1653 g Substanz 0,1220 g Jodsilber, entsprechend 0,01612 g Methoxyl oder 9,75 %.

Nach der Formel C₈₁H₄₆O₁₁ berechnen sich für eine Methoxylgruppe 5,1 %. Folglich geht aus dem erhaltenen Resultat hervor, dass das Kosidin ebenso wie Kosin und Protokosin zwei Methyläthergruppen im Molekül enthält.

Beim Erwärmen mit konzentrierter Schwefelsäure löst sich Kosidin mit dunkelrotbrauner Farbe unter Entwicklung von Buttergeruch auf. Beim Eingiessen in Wasser schieden sich gelbbraune Flocken aus, doch besass das Filtrat keine den Span rötende Eigenschaften.

3. Kosotoxin.

Wie oben bemerkt, waren nach Abscheidung des Protokosins und Kosidins und eines amorphen, in ätherhaltigem Petroläther unlöslichen Pulvers ca. 100,0 g eines hellrotgelben harzartigen Rückstandes verblieben, aus welchem nichts Krystallinisches mehr zu erhalten war. Da es wahrscheinlich war, dass in dieser Masse das amorphe Kosotoxin Leichsenring's enthalten war, so verarbeitete ich zunächst einen Teil, indem ich ihn ohne Anwendung von Wärme in 10%iger Soda-lösung löste und die gelb gefärbte Lösung abfiltrierte, wobei nur

geringe Mengen eines harzartigen Körpers zurückblieben. In dem verdünnten Filtrate rief Schwefelsäure einen weisslichgelben, flockigen Niederschlag hervor. Derselbe wurde abkoliert und bis zum Schwinden der sauren Reaktion ausgewaschen. Zur weiteren Reinigung wiederholte ich das Auflösen in Natriumkarbonat und Ausfällen mit Schwefelsäure noch einmal. Nach dem Auswaschen trocknete ich sodann den Niederschlag über Schwefelsäure.

Auf diese Weise erhielt ich, ganz wie Leichsenring, einen gelblichweissen, amorphen Körper, welcher auf keine Weise krystallinisch zu erhalten war. Bezüglich seiner Löslichkeitsverhältnisse, seiner reduzierenden Eigenschaften gegen Kupfersulfat und Silbernitrat, sowie seines Verhaltens gegen Eisenchloridlösung zeigte er sich dem Kosotoxin ganz analog, unterschied sich von letzterem jedoch dadurch, dass er bereits bei 62° schmolz, während Leichsenring's Kosotoxin den Schmp. 80° besass. Auch war der von mir erhaltene Körper etwas weniger wirksam, da 0,004 g desselben einen Frosch erst nach 1 Stunde 15 Minuten töteten, wohingegen Leichsenring bei seinem Präparat bereits nach 25 Minuten den Tod eintreten sah. Bei der Elementaranalyse erhielt ich indessen Werte, welche, wie folgende Zusammenstellung zeigt, gut auf die für das Kosotoxin berechnete Formel $C_{26}H_{84}O_{10}$ stimmen.

1. 0,2023 g gaben 0,4573 CO_2 und 0,1211 H_2O .
2. 0,1576 " " 0,3557 " " 0,0967 "
3. 0,1832 " " 0,4144 " " 0,1124 "

Berechnet für	Gefunden:			
$C_{26}H_{84}O_{10}$:	1.	2.	3.	Mittel
C 61,66	61,64	61,55	61,68	61,62
H 6,71	6,67	6,79	6,87	6,77.

Wie alle anderen bisher von mir untersuchten Bestandteile der Flores Koso enthält auch dieser Körper Methoxyl.

Bei der quantitativen Methoxylbestimmung nach der Zeisel'schen Methode erhielt ich folgende Resultate:

1. 0,2748 g gaben 0,1400 AgJ, entsprechend 0,01849 OCH_3 .
2. 0,2069 " " 0,1062 " " 0,0143 "

Bei Zugrundelegung der Leichsenring'schen Kosotoxinformel würden diese Zahlen einer Methoxylgruppe entsprechen.

Berechnet für	Gefunden:		
$C_{25}H_{81}(OCH_3)O_9$:	1.	2.	Mittel
6,13	6,73	6,78	6,75.

Da alle anderen von mir untersuchten Kosokörper zwei Methoxye ergaben, so ist wahrscheinlich die Kosotoxinformel zu verdoppeln auf $C_{52}H_{68}O_{20}$.

Schon Leichsenring hatte angegeben, dass sein Kosotoxin beim Erwärmen mit konzentrierter Schwefelsäure von letzterer mit blutroter Farbe unter gleichzeitigem Auftreten eines intensiven Geruchs nach Buttersäure gelöst wurde. Das gleiche trat auch bei dem von mir erhaltenen Körper ein. Beim Eingiessen der Lösung in kaltes Wasser schieden sich rotbraune Flocken aus. Das Filtrat hiervon gab eine nur sehr schwache Spanreaktion.

Es war nun von Interesse, die bei der Spaltung des Kosotoxins auftretenden Produkte zu studieren. Zu diesem Zwecke schlug ich zwei verschiedene Wege ein, indem ich einen Teil des Kosotoxins mit Natronlauge und Zinkstaub, einen anderen mit konzentrierter Schwefelsäure zerlegte.

a) Spaltung mit Zinkstaub und Natronlauge.

Da die Körper der Filixsäuregruppe, zu welchen nach den oben mitgeteilten Untersuchungsergebnissen auch das Kosin zu rechnen ist, verhältnismässig leicht durch längeres Erhitzen mit Zinkstaub und Natronlauge in charakteristische Spaltungsprodukte zu zerlegen sind, lag es nahe, diese Methode auch auf das Kosotoxin anzuwenden.

Ich stellte nun diesen Versuch in der Weise an, dass ich 50,0 g meines Kosotoxins in 250 ccm 15%iger Natronlauge löste und diese Lösung 24 Stunden lang mit 100,0 g Zinkstaub auf dem Wasserbade am Rückflusskühler erhitzte. Hierbei entwickelte sich ein intensiver, einigermaßen an Terpene erinnernder Geruch. Ein Versuch, etwa dabei entstehende flüchtige Produkte zu charakterisieren, verlief ziemlich ergebnislos, da ich beim Abdestillieren mit Wasserdämpfen nur kleine Mengen Aceton mittelst der Jodoform- und der Nitroprussidreaktion nachweisen konnte.

Nach Beendigung des Erwärmens filtrierte ich die Flüssigkeit durch Watte in überschüssige verdünnte Schwefelsäure. Hierbei trübte sie sich, während sich gleichzeitig ein intensiver Geruch nach Buttersäure bemerkbar machte. Nach 12stündigem Stehen hatte sich aus dem nun weingelb gefärbten klaren Filtrat ein kompakter dunkelroter Harzkuchen ausgeschieden. Letzterer wurde entfernt und zur weiteren Bearbeitung aufbewahrt.

Die abfiltrierte Flüssigkeit, welche einen mit Salzsäure durchtränkten Fichtenspan nur sehr hell rosarot färbte, machte ich mittelst Natriumkarbonats alkalisch, wobei die Farbe in rotgelb überging, und schüttelte dann sofort mehrmals mit Aether aus. Nach dem Abdestillieren und Verdunsten der vorher mit wasserfreiem Natriumkarbonat getrockneten ätherischen Flüssigkeit hinterblieb eine krümelige rotbraune Masse, welche ich zunächst zur weiteren Reinigung mehr-

mals mit Benzol auskochte. Aus dem in Benzol unlöslichen Teil war kein charakteristischer Bestandteil zu erhalten, sondern er bestand nur aus einer schmierigen Masse. Aus der Benzollösung dagegen schieden sich bald Krystalle ab. Ich liess dann das Benzol vollständig verdunsten und löste den krystallinischen Rückstand in siedendem Wasser. Nach dem Erkalten schieden sich alsbald grosse rotbraun gefärbte Prismen ab. Dieselben sangte ich ab und krystallisierte sie so oft aus heissem Wasser um, bis ein mit Salzsäure getränkter Fichtenspan von der Mutterlauge nicht mehr gerötet wurde, wie dies anfänglich der Fall gewesen war.

Als dieser Punkt erreicht war, bildeten die Krystalle schöne grosse rotbraune Prismen, welche im lufttrockenen Zustande bei 173° schmolzen, beim Trocknen über Schwefelsäure jedoch immer heller wurden, bis sie schliesslich nach erreichter Gewichtskonstanz fast farblos waren. Hierbei hatte sich ihr Schmp. auf 184° erhöht.

Die wässrige, sehr schwach sauer reagierende Lösung der Krystalle gab mit Eisenchlorid eine höchst charakteristische Reaktion, welche im Verein mit der Uebereinstimmung der Schmelzpunkte in den vorliegenden Krystallen dasselbe Trimethylphloroglucin vermuten liessen, welches von R. Boehm als Spaltungsprodukt der Filixsäure¹⁾ entdeckt und von Wenzel und Weidel²⁾ synthetisch dargestellt worden war. Diese Reaktion besteht darin, dass die Lösung durch einen Tropfen Eisenchlorid sofort eine schön kornblumenblaue Färbung annimmt, welche rasch unter Trübung und Abscheidung eines hellgrauen Pulvers in hellrot übergeht.

Ebenso gaben die Krystalle auch alle anderen von den genannten Forschern für Trimethylphloroglucin angegebenen Reaktionen.

Ammoniak färbte die wässrige Lösung gelb. Die gleiche Farbe rief auch Chlorkalklösung hervor. Silbernitratlösung wurde ebenso wie Kupfersulfatlösung beim Erhitzen stark reduziert. Ersteres unter Bildung eines schönen Silberspiegels, letzteres unter Auftreten von Oxydulhydrat.

Bei der Weselsky'schen Reaktion entstand ebenso wie auf Zusatz von Diazobenzolsulfat in der wässrigen Lösung ein gelber krystallinischer Niederschlag.

Wichtig ist auch, dass der beschriebene Körper selbst in sehr konzentrierter Lösung keine Fichtenspanreaktion zeigte.

Liessen auch die Reaktionen kaum noch einen Zweifel, dass ich es hier mit Trimethylphloroglucin zu thun hatte, so wurde diese An-

¹⁾ Annal. der Chemie 302, pag. 183.

²⁾ Mon.-Hefte 1898.

sicht noch durch die Ergebnisse einer Krystallwasserbestimmung und zweier Verbrennungen bestätigt.

Nach den Angaben der oben zitierten Autoren krystallisiert Trimethylphloroglucin mit 3 Mol. Krystallwasser und verliert dasselbe beim Trocknen über Schwefelsäure vollständig. (Ein Trocknen bei höherer Temperatur ist deswegen nicht empfehlenswert, weil bereits bei 100° unter Bräunung der Masse eine teilweise Sublimation eintritt.)

Bei der im folgenden angegebenen Krystallwasserbestimmung entwässerte ich lufttrockenes Trimethylphloroglucin im Exsiccator über Schwefelsäure.

Hierbei verloren 0,5582 g 0,1352 g.

Berechnet für $C_9H_{12}O_8 + 3 H_2O$:

H_2O 24,32

Gefunden:

24,22.

Bei den Verbrennungen, welche ich mit krystallwasserfreier Substanz ausführte, erhielt ich folgende mit den für Trimethylphloroglucin berechneten Werten gut übereinstimmende Zahlen.

1. 0,1377 g gaben 0,3239 CO_2 und 0,0876 H_2O .

2. 0,1536 " " 0,3620 " " 0,1080 "

Berechnet für

Gefunden:

$C_9H_{12}O_8$:	1.	2.	Mittel
C 64,28	64,13	64,26	64,20
H 7,14	7,06	7,16	7,11.

Hiermit war bewiesen, dass als Spaltungsprodukt des Kosotoxins Trimethylphloroglucin auftritt.

Den gleichzeitig mit Trimethylphloroglucin bei dieser Spaltung entstandenen Körper, welcher den Mutterlaugen des genannten Phenolderivats die spanrötende Eigenschaft mitteilte, näher zu charakterisieren, war mir wegen seiner äusserst geringen Menge unmöglich. Doch deutete namentlich die Reaktion mit Chlorkalk darauf hin, dass Methylphloroglucinmethyläther vorlag. (Wahrscheinlich durch Spaltung ganz geringer Mengen Kosin entstanden.)

Den bei der Spaltung erhaltenen Harzkuchen löste ich nach dem Trocknen in wenig absolutem Alkohol. Nach längerem Stehen schieden sich aus der dunkelrot gefärbten Lösung in ziemlich reichlicher Menge gelbe Krystalle aus, welche, nachdem sie durch Umkrystallisieren aus Alkohol vom verunreinigenden Harz befreit waren, den Schmp. 142°, also den des Merck'schen Handelskosins zeigten. Durch sehr oft wiederholtes fraktioniertes Umkrystallisieren ging der Schmelzpunkt allmählich bis 160° in die Höhe, um dann konstant zu bleiben. Es ist dies also genau dasselbe Verhalten wie es das Merck'sche Kosin zeigt.

Dass die vorliegenden Krystalle in der That Kosin waren, wird durch die Ergebnisse zweier Elementaranalysen bestätigt.

1. 0,1680 g gaben 0,4048 CO₂ und 0,1019 H₂O.
2. 0,1950 „ „ 0,4701 „ „ 0,1225 „

Berechnet für		Gefunden:		
C ₂₈ H ₅₀ O ₇ :		1.	2.	Mittel
C	66,03	65,71	65,74	65,72
H	7,10	6,72	6,97	6,85.

Aus der vom Kosin befreiten Mutterlauge waren zunächst keine krystallinischen Körper mehr zu erhalten. Namentlich konnte ich die Abwesenheit von Filicinsäure mit Sicherheit darthun. In der Vermutung, dass vielleicht die Einwirkung des Alkali auf das Kosotoxin zu früh unterbrochen sein konnte, konzentrierte ich die Flüssigkeit durch Eindampfen und behandelte den harzartigen Rückstand abermals in der beschriebenen Weise mit Zinkstaub und Natronlauge.

Hierbei erhielt ich wieder Trimethylphloroglucin, aber nur sehr wenig Kosin. Eine dritte Spaltung des hierbei erhaltenen Rückstandes, diesmal durch noch längeres Erhitzen bewirkt, führte nur noch zu Trimethylphloroglucin, während aus dem auch diesmal wieder erhaltenen Harzkuchen kein Kosin mehr zu isolieren war.

Mit dem zuletzt erhaltenen Harzkuchen, der trocken immer noch 15,0 g wog, verfuhr ich nun in der Weise, dass ich ihn in 15 ccm 15%iger Natronlauge löste und 24 Stunden lang in der Silberschale mit 30,0 g Zinkstaub unter fortwährendem Ersatz des verdunstenden Wassers kochte. Wie bereits bei der ersten Spaltung beschrieben, filtrierte ich auch hier wieder das Reaktionsprodukt durch Watte in überschüssige verdünnte Schwefelsäure, entfernte den auch diesmal wieder sich bildenden Harzkuchen, machte das Filtrat alkalisch und schüttelte mehrmals mit Aether aus. Den zurückbleibenden rotgelben Destillationsrückstand kochte ich wiederholt mit Benzol aus. Diese Lösung gab nun sofort eine intensive Spanreaktion. Aus ihr schieden sich bald wieder Krystalle von Trimethylphloroglucin aus. Es gelang mir dann nach dem Abdestillieren des Benzols und Auskochen des Rückstandes mit Wasser und Tierkohle eine Lösung zu erhalten, welche nach dem Auskrystallisieren der letzten Reste von Trimethylphloroglucin die Reaktionen des von R. Boehm aus Filixsäure erhaltenen Dimethylphloroglucins zeigte.

Eisenchlorid färbte die Lösung zunächst kornblumenblau, diese Färbung ging aber rasch in Violettrot und dann allmählich in Hellgelb über. Auf Zusatz eines weiteren Tropfens Eisenchlorid färbte sich dann die abgeblasste Lösung sofort dunkelpurpurrot, um dann allmählich wieder gelb zu werden.

Ein Tropfen Chlorkalklösung färbte die Lösung gelb. Diese Reaktion ist deshalb wichtig, weil Methylphloroglucinmethylether,

welcher nach Lage der Dinge vielleicht noch hätte in Frage kommen können, mit Chlorkalklösung eine kirschrote Färbung giebt.

Ehe ich nun die Beschreibung der Spaltung des Kosotoxins mit Zinkstaub und Natronlauge schliesse, möchte ich noch erwähnen, dass ich die bei der Spaltung erhaltenen sauren Filtrate, nachdem ich sie alkalisch gemacht und ihnen durch Ausschütteln mit Aether die Phloroglucinderivate entzogen hatte, auch wieder ansäuerte und sie abermals mit Aether ausschüttelte, ohne dass es mir gelungen wäre, auf diese Weise weitere krystallinische Produkte zu erhalten. Auch aus den zurückbleibenden wässerigen Flüssigkeiten war nichts mehr zu isolieren. Es hinterblieben stets mehr oder weniger dunkelrot gefärbte Schmierien.

Der Versuch der Behandlung des Kosotoxins mit Natronlauge und Zinkstaub hat also vor allem ergeben, dass dieser Körper der Einwirkung von Alkalien viel hartnäckiger widersteht, als die aus Filixextrakt zu gewinnenden Glieder der Filixsäuregruppe. Auch nach viermaliger erneuter Einwirkung des Alkalis auf den jeweiligen harzartigen, offenbar mehr oder weniger unangegriffenen Teil der Reaktionsprodukte, entstanden immer wieder neue Mengen von Phloroglucinderivaten, hauptsächlich Trimethylphloroglucin.

Es verhielt sich also das Kosotoxin in dieser Beziehung ähnlich dem Kosin, von welchem oben gezeigt worden ist, dass es von Alkalien mit oder ohne Zinkstaub nur sehr wenig angegriffen wird. Das Auftreten reichlicher Mengen von Kosin bei der Spaltung des Kosotoxins mit Natronlauge und Zinkstaub steht im Einklang mit den Beobachtungen von Leichsenring und Kondakow-Schatz, welche Kosin aus Kosotoxin durch Kochen des letzteren mit Barythydrat erhielten.

Leichsenring hat die Vermutung ausgesprochen, dass Kosin wohl überhaupt kein in den Kosoblüten präformierter Bestandteil sein dürfte, sondern durch eingreifendere Reagentien erst aus anderen natürlichen Stoffen, wahrscheinlich Kosotoxin, entsteht. Diese Anschauung wird durch meine Resultate, wie ich glaube, nur noch wahrscheinlicher gemacht. Das Kosin ist, wo es vorhanden ist, verhältnismässig leicht zu isolieren. Niemals bin ich demselben in den noch nicht mit Alkalien behandelten Anteile des ätherischen Kosoextraktes begegnet.

Durch die sichere Auffindung des Trimethylphloroglucins unter den Spaltungsprodukten des Kosotoxins ist ein Schritt in der Charakterisierung der Kosostoffe weiter gethan.

In einem weiteren Punkte ist so die Verwandtschaft der Koso- und Filixkörper dargethan, wenn sich auch vorläufig der Prozess der Alkalispaltung noch nicht in Form einer chemischen Gleichung exakter ausdrücken lässt.

Zur weiteren Stütze der im obigen angegebenen Resultate führte ich mit noch vorhandenem Leichsenring'schen Originalkosotoxin genau in der beschriebenen Weise eine Spaltung aus. Von Phloroglucinderivaten konnte ich auch hier Trimethylphloroglucin in einer Menge von 1% und etwa 0,6% Dimethylphloroglucin isolieren. Den bei der Spaltung erhaltenen Harzkuchen extrahierte ich nun diesmal mit heissem Petroläther. Derselbe lieferte bei dieser Behandlung 10% Kosin vom Schmelzpunkt 142° .

Hieraus ist also ersichtlich, dass das von Leichsenring dargestellte Kosotoxin vom Schmelzpunkt 80° genau dieselben Spaltungsprodukte lieferte, wie das später aus einem anderen Kosoextrakte erhaltene Kosotoxin, welches bereits bei 62° schmolz.

b) Spaltung mit konzentrierter Schwefelsäure.

Bei der Behandlung des Kosotoxins mit Zinkstaub und Natronlauge war unter den Spaltungsprodukten kein die Methyläthergruppe enthaltendes Phloroglucinderivat in erheblicherer Menge aufgetreten, obwohl das Kosotoxin selbst, wie oben bewiesen, Methoxylgruppen enthält. Es war daher von vornherein anzunehmen, dass der diese Gruppe enthaltende Komplex an der Bildung des Kosins sich beteiligte, welches ja, wie im ersten Teil dieser Arbeit dargethan wurde, bei dieser Spaltungsmethode kaum angegriffen wird.

Dieser Umstand veranlasste mich nun, auch die Einwirkung konzentrierter Schwefelsäure auf das Kosotoxin zu studieren.

Wie bereits erwähnt, löst sich letzteres beim Erwärmen in konzentrierter Schwefelsäure mit dunkelroter Farbe. Ich stellte nun meinen Versuch in der Weise an, dass ich Kosotoxin durch Erwärmen auf dem Wasserbade in der etwa zehnfachen Menge konzentrierter Schwefelsäure löste und diese Lösung in Wasser goss. Von den hierbei sich ausscheidenden rotbraunen Flocken filtrierte ich ab, das Filtrat, welches eine intensive purpurrote Spanreaktion gab, machte ich mit Natriumkarbonat alkalisch und schüttelte es mehrmals mit Aether aus. Den nach dem Abdestillieren des Aethers hinterbleibenden Rückstand kochte ich wiederholt mit Benzol aus. Aus dieser Lösung krystallisierte zunächst etwas Trimethylphloroglucin. Von diesem filtrierte ich ab, verjagte vom Filtrat das Benzol, behandelte den Rückstand mit Wasser und Tierkohle und liess auskrystallisieren. Die ersten, aus Trimethylphloroglucin bestehenden krystallinischen Ausscheidungen saugte ich ab. Dieses Verfahren wiederholte ich so oft, bis ich durch die charakteristische Eisenchloridreaktion feststellen konnte, dass kein Trimethylphloroglucin mehr in Lösung war.

Hiernach gab die wässrige Lösung alle für Methylphloroglucin-methyläther charakteristischen Reaktionen.

III. Untersuchung einiger Kosoeextrakte.

Die Zufuhren guter Sorten von Flores Koso aus Abessynien sind, namentlich was die geschätzteste „gebündelte“ Ware betrifft, in den letzten 6 Jahren, offenbar infolge der politischen Zustände im Produktionsgebiete, immer spärlicher geworden und haben zeitweilig ganz aufgehört. Mein Bestreben, durch weitere Untersuchung der Mutterdroge die obigen Resultate noch zu erweitern und zu vervollständigen, fielen daher in eine sehr ungünstige Zeit. Trotz vielfacher Bemühungen war es mir nicht möglich gewesen, „gebündelte“ Flores Koso zu erhalten. Ich musste mich daher auf die Untersuchung der im Handel zugänglichen „abgerebelten“ Droge beschränken, die denn auch, wie sich aus dem Nachstehenden ergibt, sehr wenig zufriedenstellende Resultate lieferte. Auch das ätherische Extrakt, welches zu den obigen Untersuchungen gedient hatte, war in gleicher Qualität nicht mehr zu beschaffen. Nachdem ich lange Zeit dieses Präparat überhaupt nicht erhalten konnte, bekam ich zuletzt noch 1 kg ätherisches Extrakt von E. Merck in Darmstadt, das aber in seinen Eigenschaften sehr bedeutend von dem früheren abwich.

So hat dieser sehr mühevollen und zeitraubende Teil meiner Arbeit leider nur sehr wenig positive Ergebnisse aufzuweisen.

Es war zunächst wünschenswert, das aus Flores Koso hergestellte Extrakt zum Vergleich mit der Magnesiamethode nochmals genau nach der Leichsenring'schen Methode zu bearbeiten.

Zu diesem Zwecke extrahierte ich acht Kilo aus abgerebelten Kosoblüten hergestellten Pulvers bis zur Erschöpfung im Mohr'schen Extraktionsapparat mit Aether und erhielt so knapp 10 % grün gefärbten Extraktes.

Der in Petroläther lösliche Teil dieses Extraktes lieferte kein Protokosin. Die Hauptmenge dieses Anteils war in Sodalösung unlöslich, und bei der Verarbeitung auf Kosotoxin nach Leichsenring erhielt ich schliesslich nur ein Gramm eines amorphen, völlig unwirksamen Körpers.

Der in Petroläther unlösliche Teil dieses Extraktes enthielt gleichfalls nichts Krystallinisches. Bei der Sodabehandlung liessen sich zwar etwas grössere Mengen, etwa 10,0 g eines dem Kosotoxin äusserlich nicht unähnlichen amorphen Körpers isolieren, der aber sicher nicht mit Leichsenrings Kosotoxin identisch und höchstwahrscheinlich überhaupt nicht einheitlicher Natur war. Er schmolz unscharf zwischen 120—130° und war von sehr geringer Wirksamkeit. Erst 0,01 g tötete einen Frosch. Die erzielte geringe Ausbeute machte eine genauere Untersuchung dieses Produktes unmöglich.

Einen zweiten Versuch stellte ich mit abgerebelten Blüten an, welche ich aus einer anderen Bezugsquelle erhalten hatte. Die Ausbeute an ätherischem Extrakt betrug 8 %. Der in Petroläther lösliche und der darin unlösliche Teil wurden getrennt nach der R. Boehm'schen Magnesiamethode behandelt.

Das aus dem in Petroläther löslichen Anteil in der Ausbeute von nur 1,0 % erhaltene Rohkosin lieferte weder Protokosin noch andere krystallinische Körper. Dagegen erhielt ich durch Soda-behandlung desselben 3 g eines amorphen Körpers, der in seinen Eigenschaften dem Kosotoxin ähnlich war, dasselbe an Wirksamkeit aber erheblich übertraf. Schon 0,001–0,002 g waren hinreichend, um einen Wasserfrosch von 45–50 g Körpergewicht zu töten und zwar nach Ablauf von 55–60 Minuten.

Sofort nach dem Eintritt des Todes vorgenommene Untersuchungen ergaben, dass die Nerven nur bei Anwendung starker Faraday'scher Ströme reagierten. Das gleiche Verhalten zeigten auch die Beugemuskeln, während die Streckmuskeln überhaupt nicht erregbar waren.

Dieser neue Körper schmolz glatt bei 68–69°, zeigte aber im übrigen genau das gleiche Verhalten wie Leichsenrings Kosotoxin, sowohl gegen Lösungsmittel; wie auch gegen Reagentien.

Dass er aber mit Kosotoxin nicht identisch ist, ergibt sich aus den Resultaten der Elementaranalyse.

1. 0,1288 g gaben 0,3090 CO₂ und 0,0820 H₂O.

2. 0,1570 „ „ 0,3759 „ „ 0,0995 „

Berechnet für

Gefunden:

C ₂₆ H ₆₄ O ₁₀ :	1.	2.	Mittel
C 61,66	65,42	65,29	65,36
H 6,71	7,07	7,07	7,07.

Dieses Toxin enthält ebenfalls Methoxyl, wie eine nach der Zeisel'schen Methode ausgeführte Untersuchung zeigte.

0,1613 g Substanz lieferten 0,0875 g AgJ, entsprechend 0,01156 g OCH₃ gleich 7,16 %.

Leider konnte ich auch mit diesem Körper, den man vorläufig als α-Kosotoxin bezeichnen kann, aus Mangel an Material keine weiteren Untersuchungen anstellen.

Der in Petroläther unlösliche Teil des Extraktes ergab nach der Magnesiamethode weder krystallinische noch wirksame amorphe Bestandteile.

Käufliches ätherisches Kosoextrakt.

Gegen Ende des Jahres 1898 war es gelungen, wieder Extrakt von Merck in Darmstadt, zu erhalten. Die mit diesem Präparate

angestellten Vorversuche zeigten sofort, dass es von dem früher bezogenen weit verschieden war.

Kleine Portionen von Verreibungen mit Magnesia ergaben eine anscheinend geringe Ausbeute an Rohkosin. Ausserdem wurde beobachtet, dass in dem Extrakt eine krystallinische Abscheidung fein verteilt war.

Der Plan, das Extrakt sofort nach der Magnesiamethode zu bearbeiten, wurde daher aufgegeben und zuerst versucht, die krystallinische Abscheidung aus dem Extrakt zu isolieren. Es gelang dies auf folgende Weise:

Das Extrakt wurde in heissem Alkohol aufgenommen. Nach dem Erkalten schieden sich zusammen mit grossen Mengen eines wachsähnlichen Körpers die Krystalle ab. Die abfiltrierten Abscheidungen extrahierte ich hierauf nach dem Abpressen und Trocknen im Soxhlet'schen Apparate solange mit Alkohol, bis derselbe nichts mehr aufnahm. In der Papierhülse des Extraktionsapparates verblieb dann ein graubraunes, nicht mehr fettiges Pulver. Dieses kochte ich mehrmals mit absolutem Alkohol aus und filtrierte die siedend heisse, schwach weingelb gefärbte Lösung in Wasser. Hierbei schied sich sofort ein Brei feiner Krystalle aus, welche ich nach dem Erkalten abfiltrierte und trocknete.

Dieser neue Körper stellte im trockenen Zustande ein gelblich-weisses Pulver dar, welches sich unter dem Mikroskop als aus äusserst feinen Nadelchen bestehend erwies. Er verbrannte auf dem Platinblech ohne zu schmelzen und ohne einen Rückstand zu hinterlassen. In heissem Alkohol ist er schwer löslich, in kaltem Alkohol, sowie in Wasser, Aether, Chloroform unlöslich. Leicht löslich ist er dagegen in den ätzenden Alkalien und Ammoniak und zwar mit rotbrauner Farbe. Alkalikarbonate lösen ihn nicht.

Die Lösung in Aetzalkalien scheidet beim Erwärmen rotbraune Flocken ab, während sie sich nach Uebersättigen mit verdünnter Schwefelsäure unter Abscheidung weisser amorpher Flocken entfärbt. Eisenchlorid färbt die alkoholische Lösung tief kornblumenblau. Diese Färbung ist sehr beständig, auf Zusatz von Sodalösung geht sie unter allmählicher Abscheidung rotbrauner Flocken in Hellbraun über.

Natriumacetatlösung, zu der durch Eisenchlorid gefärbten alkoholischen Lösung hinzugefügt, bewirkt eine blaugraue Färbung, welche jedoch sehr bald verschwindet, während sich gleichzeitig schwarzbraune amorphe Flocken abscheiden.

Die ammoniakalische Lösung reduziert beim Erwärmen Silbernitrat, während Kupfersulfat nicht reduziert wird. In heisser konzentrierter Schwefelsäure ist der Körper mit gelber Farbe löslich.

Ein Geruch nach Fettsäuren macht sich dabei nicht bemerkbar. Giesst man diese Lösung in Wasser, so scheiden sich keine Flocken ab.

Nach diesen Reaktionen und den Resultaten der Elementaranalyse zu schliessen, muss dieser Körper von allen anderen bisher untersuchten Kosobestandteilen wesentlich verschieden sein.

Die Ergebnisse der folgenden Analysen lassen sich durch die Formel $(C_{19}H_{12}O_{10})_n$ ausdrücken.

1.	0,1320 g gaben	0,2763	CO ₂ und	0,0322	H ₂ O.
2.	0,1612 „ „	0,3354	„ „	0,0404	„
3.	0,1737 „ „	0,3622	„ „	0,0440	„
Berechnet für			Gefunden:		
C ₁₉ H ₁₂ O ₁₀ :	1.	2.	3.	Mittel	
C 57,00	57,04	56,76	56,88	56,89	
H 3,00	2,71	2,82	2,82	2,78.	

Die nach Zeisel ausgeführte Untersuchung zeigte, dass auch dieser Körper Methoxyl enthält.

Weitere Untersuchungen waren wegen Mangels an Material unmöglich.

Von der von Wachs und dem soeben beschriebenen Körper befreiten alkoholischen Extraktlösung destillierte ich nun den Alkohol ab und behandelte den Rückstand zunächst wieder mit Petroläther. Da sich aber trotz sehr langer Einwirkungsdauer nur äusserst wenig löste, sah ich mich gezwungen, einen anderen Weg einzuschlagen.

Ich verjagte den Petroläther und versuchte den Rückstand in Aether zu lösen. Dies gelang nun aber nicht mehr vollständig. Es blieb nämlich eine ganz beträchtliche Menge einer braunen Masse ungelöst, welche sich so fest zu Boden setzte, dass die ätherische Extraktlösung vollständig klar abgegossen werden konnte.

Zur weiteren Reinigung extrahierte ich die bei der Aetherbehandlung abgeschiedene Masse so lange mit Aether, bis letzterer ungefärbt abliief.

Auf diese Weise erhielt ich ein schwarzbraunes Pulver, welches nicht weniger als 8,4% des Extraktes ausmachte. Beim Verbrennen hinterliess es 1,3% mineralischen Rückstandes, hauptsächlich aus Ca und Mg neben etwas Fe und Al bestehend.

Durch successives Auskochen des Pulvers mit Wasser und Alkohol liessen sich demselben amorphe Körper entziehen, welche alle Reaktionen der Gerbstoffe gaben, sich mit Ferrichlorid schwarzgrün färbten und Lösungen von Leim, Strychninnitrat und Bleiacetat fällten.

Das Extrakt war also mit nahezu 10% in Aether unlöslichen gerbstoffartigen Substanzen verunreinigt, deren Untersuchung kein besonderes Interesse bot.

Der Destillationsrückstand der ätherischen Extraktlösung wurde nun endlich noch nach der Magnesiamethode auf Rohkosin verarbeitet. Während die Ausbeute bei dem 1896 bezogenen Extrakte sich auf 16 % belaufen hatte, betrug sie diesmal kaum 1 %.

Krystallinische Stoffe fehlten.

Das äusserlich dem Kosotoxin nicht unähnliche, durch die Soda-behandlung erhaltene Produkt erwies sich als völlig unwirksam.

Das Extrakt war wohl also aus einer ähnlichen geringwertigen Droge hergestellt worden, wie sie zu meinen oben mitgeteilten ergebnislosen Versuchen gedient hatte. Meine in dieser Beziehung gemachten Erfahrungen zeigen auf alle Fälle, dass die gegenwärtig im Handel befindlichen Kosopräparate von sehr fraglichem Werte sind und daher besser aus dem Arzneischatz gestrichen würden.
