

**428. Heinrich Wieland und Fried. Jos. Weil: Über das Krötengift.**

[Mitteilung aus dem Chem. Labor. der Kgl. Akad. der Wissensch. zu München.]  
(Eingegangen am 10. Oktober 1913.)

Die Kenntnis von der Giftigkeit der Kröte reicht bis ins Altertum hinein. Auch Volksglaube und Gelehrsamkeit des Mittelalters beschäftigten sich lebhaft mit ihr, und in der Poesie bildet die Kröte in ihrer Giftigkeit und Häßlichkeit von jeher ein wirksames und viel gebrauchtes Symbol. Als Heilmittel, besonders gegen Herzleiden, sind getrocknete Kröten schon seit langer Zeit verwendet worden. In China und Japan besitzen Präparate daraus noch heutigen Tages in der Therapie hohe Bedeutung. Die abenteuerlichen Ansichten über Art und Bildung des Giftes — man schrieb der Kröte vielfach den Besitz von Giftzähnen zu — wichen erst um die Mitte des vorigen Jahrhunderts einer vernünftigen Kritik, als man durch exakte Untersuchungen sicherstellte, daß der Giftstoff in den Hautdrüsen abgeschieden wird. Auch über den Charakter der Giftwirkung verbreiteten die Arbeiten vorwiegend französischer Physiologen nach jener Zeit mehr und mehr Klarheit. Man erkannte in dem Krötengift ein spezifisches Herzgift, das in seiner Wirkung den Stoffen der Digitalin-Gruppe sehr nahesteht<sup>1)</sup>). Diesen Untersuchungen dienten das rohe Hautdrüsensekret oder aber durch einfache Umlösung oberflächlich gereinigte amorphe Präparate von wechselnder Zusammensetzung als Material.

Das einzige, was bis dahin für den Chemiker Wissenswertes herauskam, war die Erkenntnis, daß der giftige Bestandteil des Hautdrüsensekrets keinen Stickstoff enthält. Er gleicht hierin den Schlangengiften. Diese typischen Tiergifte unterscheiden sich also dadurch wesentlich von der dominierenden Gruppe der Pflanzengifte, den Alkaloiden. Sie schließen sich vielmehr den chemisch ebenfalls noch nicht definierten stickstofffreien Pflanzengiften der Glucosidgruppe näher an, zu denen das erwähnte Digitalin, das Saponin u. a. gehören.

Einen wesentlichen Fortschritt unserer Kenntnisse vom Gift der Kröte brachte eine Untersuchung von E. St. Faust<sup>2)</sup>). Durch Verbesserung der Reinigungsmethoden konnte dieser Autor aus Krötenhäuten einen höchst wirksamen, scheinbar einheitlichen Stoff von

<sup>1)</sup> Eine ausführliche historische Darstellung des Gegenstandes gibt Faust auf S. 103 der Monographie: Die tierischen Gifte (Verlag Vieweg, 1906).

<sup>2)</sup> A. Pth. 47, 278 [1902].

saurer Natur und von der Zusammensetzung  $C_{34}H_{46}O_{10}$  isolieren, dem er, um die pharmakologische Analogie zum Digitalin zum Ausdruck zu bringen, die Bezeichnung Bufotalin gab. Seine eingehende Untersuchung bestätigte und vervollständigte die früher auf pharmakologischem Gebiet gemachten Erfahrungen.

Die weitere Bearbeitung des Themas nach der rein chemischen Seite hin, die der eine von uns im Einverständnis mit Faust vor einigen Jahren an der Hand ausgiebiger Materialmengen aufgenommen hat, brachte anfangs nur insofern einen nennenswerten Erfolg, als sich herausstellte, daß das einer weiteren Reinigung unterzogene, aber immer noch amorphe Bufotalin nicht den Säurecharakter besitzt, der ihm von Faust zugeschrieben worden war.

Den Präparaten, wie sie Faust erhalten hatte, war eine bei der Empfindlichkeit des Bufotalins gegen Alkalien nicht leicht zu entfernende Säure beigemengt, die sich erst bei der Verarbeitung von weit mehr Material, als es Faust zur Verfügung stand, abtrennen ließ und die als Korksäure erkannt wurde.

Die Korksäure ist als Stoffwechselprodukt der tierischen Zelle bisher nicht angetroffen worden, man hat sie nur aus der Korksubstanz isolieren können. Ihr Vorkommen in der Krötenhaut ist nicht ohne Interesse wegen der dadurch erwiesenen chemischen Parallelen zwischen tierischen und pflanzlichen Abscheidungsstoffen.

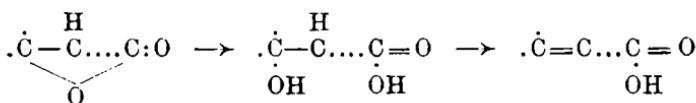
Die Darstellung des krystallisierten Bufotalins glückte erst im verflossenen Winter und zwar, als wir ein gut vorgereinigtes amorphes Präparat nach einer Methode behandelten, die uns vorher bei der Krystallisation der Cholsäure gute Dienste geleistet hatte<sup>1)</sup>. Das Verfahren besteht darin, daß man die alkoholisch-ätherische Lösung der Rohsubstanz durch vorsichtiges Herausschütteln des Alkohols mit Wasser in den Zustand der Übersättigung brachte und dabei das Einsetzen der Krystallisation erreichte.

Die großen Schwierigkeiten, die die amorphe Substanz der weiteren Bearbeitung entgegengesetzt hatte, schwanden mit der Gewinnung der reinen Verbindung. Sie ließ sich zu mehreren charakteristischen Umsetzungen herbei, die einen gewissen vorläufigen Einblick in den Aufbau des Moleküls gewährten.

Das reine Bufotalin ist prächtig krystallisiert, farblos und hat die Zusammensetzung  $C_{16}H_{24}O_4$ ; seine Molekulargröße ist also verhältnismäßig klein. Es ist optisch aktiv und zwar dreht es schwach nach rechts. Sein Charakter ist neutral, jedoch wird es in gelöstem Zustand durch Alkali leicht in das Salz einer wahrscheinlich

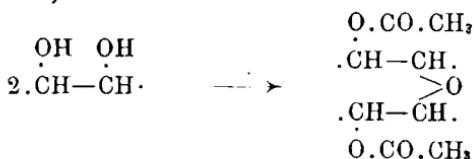
<sup>1)</sup> H. 80, 291 [1912].

isomeren Säure umgewandelt. Diese Säure, die Bufotalsäure, die wir allerdings nicht krystallisiert erhalten haben, ist im Gegensatz zum Bufotalin gegen Permanganat ungesättigt. Wir halten es daher für ziemlich sicher, daß das Bufotalin ein Lacton ist, das durch Alkali über die Oxysäure oder auch direkt zur ungesättigten Säure aufgespalten wird:



Damit wäre die Funktion von zwei Sauerstoffatomen festgelegt. Aldehyd- oder Keton-Reaktionen zeigt das Bufotalin nicht. Die beiden andren Sauerstoffatome stehen vielmehr als alkoholische Hydroxylgruppen im Molekül. Dies geht daraus hervor, daß durch starke Salzsäure schon in der Kälte sofort zwei Moleküle Wasser abgespalten werden. Es entsteht ein hellgelbes, gut krystallisiertes Anhydroprodukt  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_2$ , das noch die Lactongruppe enthält und das wir als Bufotalien bezeichnen. Bei der Hydrierung mit Palladiumschwarz und Wasserstoff nimmt es 2 Moleküle Wasserstoff auf und enthält demgemäß, wie ja auch nach seiner Entstehung zu erwarten war, zwei C:C-Doppelbindungen.

Die Resultate, die bei der Acetylierung erhalten wurden, sprechen ebenfalls für zwei Hydroxylgruppen im Bufotalin. Mit Acetylchlorid in Pyridin oder beim Erwärmen mit Essigsäure-anhydrid wird Bufotalin zu zwei Molekülen in einen doppelt acetylierten Äther übergeführt, in dem je eine OH-Gruppe acetyliert ist, während die beiden andren unter intermolekularem Wasseraustritt die Sauerstoffbrücke bilden<sup>1)</sup>:

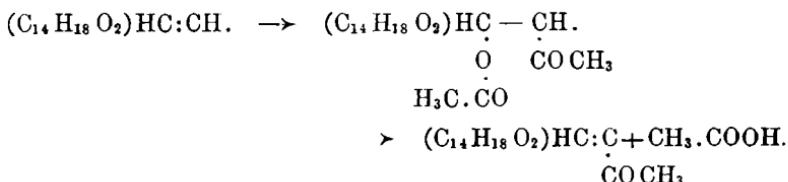


Wird dieser Diacetyl-bufotalinäther,  $\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{O}_9$ , der gegen Permanganat gesättigt ist, in der Kälte mit konzentrierter Salzsäure behandelt, so geht er in eine prächtige, gelbe, stark ungesättigte Verbindung über, die wieder die einfache Molekulargröße besitzt und die daher zu zwei Molekülen unter Wasserabspaltung nach folgender Gleichung entsteht:

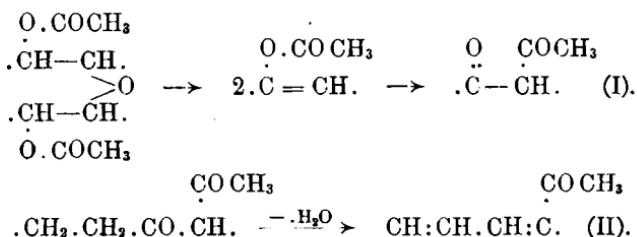


<sup>1)</sup> Der Beweis für die Nachbarstellung der Hydroxylgruppen ist nicht erbracht.

Die gleiche Verbindung haben wir aus dem Bufotalien durch Erhitzen mit Essigsäure-anhydrid erhalten. Diese Bildungsweise deckt auch ihre Konstitution auf, denn da sie noch die Lactongruppe enthält, so kann sie ihrer Entstehung und Zusammensetzung nach nur ein doppelt ungesättigtes Ketolacton sein. Das Essigsäure-anhydrid hat hier offenbar eine direkte Acetylierung am Kohlenstoff bewirkt, indem es sich an eine der sehr reaktionsfähigen C:C-Doppelbindungen des Bufotaliens angelagert hat; aus dem Additionsprodukt wurde dann wieder Essigsäure abgespalten:

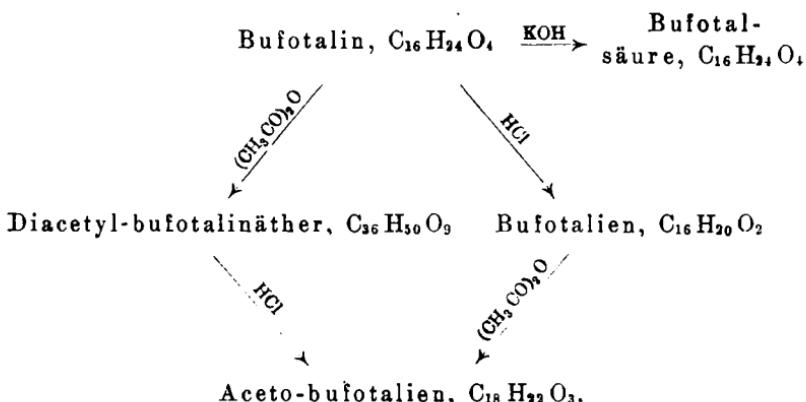


Wie ist nun der durch starke Salzsäure erfolgende Übergang des Diacetyl-bufotalinäthers in dieses Aceto-bufotalien zu erklären? Der Äther enthält die Acetylgruppen am Sauerstoff fixiert, da sie sich mit alkoholischem Kali leicht und quantitativ in Form von Essigsäure herausnehmen lassen. Es muß also bei der Reaktion eine Wanderung von Acetyl an den Kohlenstoff vor sich gehen, wie sie in den schönen Umlagerungen von Claisen mehrfache Vorbilder hätte. Man käme dann zu folgender Auffassung der Reaktion: Der Brückensauerstoff spaltet sich zuerst als Wasser ab und teilt dadurch das Doppelmolekül in die zwei einfachen Moleküle der ungesättigten O-Acetylverbindung. Durch Umlagerung entsteht aus ihr ein (gesättigtes) Diketon (I), das durch Wasserabspaltung in ein doppelt ungesättigtes Monoketon, das Aceto-bufotalien überzugehen vermag (II):



Die Konstitution des Diacetyl-bufotalinäthers steht noch nicht absolut fest, sie ist auch für die Bufotalin-Frage nicht von besonderer Bedeutung. Wir haben dem Äther nur darum einen Wert beigelegt, weil er uns instand gesetzt hat, auf unabhängigem Weg jenes Aceto-bufotalien zu erreichen, das wir vorher vom Bufotalin aus über

das Bufotalien erhalten hatten. Es sind also bis jetzt die folgenden Beziehungen festgestellt:



Fassen wir das bis jetzt Erkannte zusammen, so ergibt sich, daß das Bufotalin ein gesättigtes Dioxy-lacton ist, das seiner Zusammensetzung nach drei Ringbindungen enthalten muß. Von dem gesättigten Derivat der Paraffinreihe  $C_{16}H_{28}(OH)_3O_2$  (entsprechend dem Kohlenwasserstoff  $C_{16}H_{34}$ ) unterscheidet es sich um  $3H_2$ , die durch drei C.C-Bindungen ersetzt sein müssen. Fehlt nun vorläufig auch jeder Einblick in die Natur dieses Ringsystems, so lassen sich doch schon jetzt einige Parallelen zu andren Gruppen ziehen. Vor allem drängt sich die große Ähnlichkeit des Bufotalins mit der Cholsäure auf. Denkt man sich das Lacton zur Oxsäure aufgespalten, so haben wir im Bufotalin, ebenso wie in der Cholsäure, eine Trioxo-carbonsäure:



Die Cholsäure unterscheidet sich vom Bufotalin um den Komplex  $C_8H_{14}$ , sie enthält also eine Ringbindung mehr als dieses.

Soweit ein Abbau unter Beteiligung der Hydroxylgruppen bis jetzt erreicht wurde, gab er in beiden Reihen gleichartige Resultate. Aus der Cholsäure konnten wir bei der Destillation im Vakuum die drei Hydroxylgruppen als Wasser herausspalten und so zur Cholatrien-carbonsäure,  $C_{24}H_{34}O_2$ , gelangen<sup>1)</sup>, beim Bufotalin hat die Anhydrisierung zum Bufotalien,  $C_{16}H_{20}O_2$ , geführt.

Die ungesättigten Derivate beider Gruppen geben ferner mit fast den gleichen Erscheinungen die sehr charakteristische sog. Cholestol-

<sup>1)</sup> a. a. O. S. 289.

reaktion von Liebermann mit Essigsäure-anhydrid und Schwefelsäure.

Sie ist auch dem Cholesterin eigentümlich, und wir haben in der erwähnten Abhandlung über die Cholsäure auf vielleicht daraus zu entnehmende Beziehungen zwischen Cholsäure und Cholesterin aufmerksam gemacht. Auch das Bufotalin selbst und alle seine Derivate mit geschlossenem Lactonring<sup>1)</sup> zeigen diese prachtvolle Farbreaktion. Gibt man zu den Lösungen von wenig Substanz in Essigsäureanhydrid einige Tropfen des Reagens (eine ca. 5-prozentige kalte Lösung von konzentrierter Schwefelsäure in Essigsäure-anhydrid), so beginnt alsbald ein schönes Farbenspiel, das von Rot über Violett und Blau nach Grün geht.

Die Färbung ist halochromer Natur, d. h. sie ist bedingt durch farbige salzartige Additionsprodukte von Schwefelsäure an die organische Substanz, die durch Alkohol oder Wasser unter Entfärbung zersetzt werden. Zweifellos ist die Farbreaktion mit einer durch die Schwefelsäure bewirkten Wasserabspaltung verbunden. Damit steht auch im Einklang, daß die Cholsäure, die weit schwieriger Wasser abspaltet als Bufotalin, die Cholestanolreaktion nicht gibt, daß erst ihre Anhydroprodukte, die Choladien- und die Cholatriencarbonsäure sie zeigen. Wir glauben, daß die Reaktion von Liebermann auf das Vorhandensein reaktionsfähiger C:C-Doppelbindungen zurückzuführen ist, daß es sich, wie bei der Bildung des Acetobufotaliens aus Bufotalien und Essigsäureanhydrid, um eine Ketonsynthese handelt und daß die farbigen Substanzen halochrome Sulfate von Ketonen sind. Für diese Auffassung der Cholestanol-Reaktion spricht unsere Beobachtung, daß auch Diphenyl-butadien,  $C_6H_5.CH:CH.CH:CH.C_6H_5$ , mit besonders brillanten Farbeeffekten die Reaktion zeigt. In konzentrierter Schwefelsäure lösen sich Bufotalin und seine Derivate mit orangegelber Farbe; beim Stehen nehmen diese Lösungen die charakteristische grüne Fluorescenz an, wie sie auch für die Cholsäure bekannt ist.

Vor 1½ Jahren ist es, wie wir erst in allerjüngster Zeit erfuhren, J. J. Abel<sup>2)</sup> geglückt, den Giftstoff einer großen tropischen Kröte, der *Bufo agua*, in krystallisierter Form zu isolieren. Das Bufagin zeigt in chemischer wie in pharmakologischer Hinsicht eine große Ähnlichkeit mit dem Gift der gewöhnlichen Kröte, dem Bufotalin. Es ist aber, entgegen der Erwartung von Abel, nicht mit ihm

<sup>1)</sup> Die Säuren zeigen die Farbreaktion viel weniger ausgeprägt.

<sup>2)</sup> Abel und Macht, Journ. of Pharmak. and Exper. Therap. 3, 334 [1912].

identisch, sondern nach Zusammensetzung — Bufagin hat die Bruttoformel  $C_{18}H_{24}O_4$ , also 2 C mehr —, Schmelzpunkt, Löslichkeit, Intensität der Drehung, deutlich von ihm verschieden. Als Begleiter des Giftes hat Abel im Sekret von *Bufo agua* in der erstaunlichen Menge von beinahe 7% Adrenalin gefunden. Es wird bei einer erneuten Materialgewinnung zu prüfen sein, ob auch *Bufo vulgaris* diesen wichtigen Stoff ausscheidet.

### Darstellung des amorphen Bufotalins.

Für die Gewinnung des rohen Krötenhaut-Extraktes wurden nach den Angaben von Faust die Häute der mit Chloroform getöteten Kröten einige Wochen in Alkohol gelegt, wodurch außer dem Gift auch alle andren alkohollöslichen Substanzen, wie Fette, Lipoide, Cholesterin in Lösung gehen. Die braune, alkoholische Lösung wird dann, anfangs bei gewöhnlichem Druck, später im Vakuum, eingedampft. Um das äußerst lästige Schäumen der konzentrierten Lösung zu vermeiden, wurde ein Vakuumtopf aus Porzellan mit Glashelm benutzt, der sich ausgezeichnet bewährte. Er trägt im Tubulus einen doppelt durchbohrten Gummistopfen mit Capillare und gebogenem Abzugsrohr.

Man destilliert im Vakuum bei 50—60°, bis kein Wasser mehr übergeht. Dann wird der braune, schmierige Inhalt mit Hilfe eines Spatels vom Boden und Rand abgelöst und möglichst aufgelockert. Durch Einstellen von Schalen, die mit festem Ätzkali gefüllt waren, ließ sich dann, ebenfalls im Vakuum bei 60°, der Rückstand zu einem festen, spröden, braunen Harz trocknen. Man zerreibt nun die sehr hygrokopische Masse möglichst schnell in einem Mörser und schüttelt die zerkleinerte, aber noch klebrige Substanz mit Gasolin durch, um so die Hauptmenge an Fett zu entfernen. Hierauf wurde nochmals im Vakuum scharf getrocknet, das Ganze möglichst rasch wieder pulverisiert und dann in einem großen Soxhlet mit absolutem Äther extrahiert. Das erste dunkelgefärzte Extrakt enthält viel Fett, Cholesterin und wenig Bufotalin; es wird zweckmäßig für sich aufgearbeitet, und zwar extrahiert man so lange, bis Unlösliches im Siedekolben sich auszuscheiden beginnt. Es sei nun zuerst die Anfarbeitung dieser ersten Ätherlösung, wie sie bei der Extraktion von 300 g festen Rückstandes (aus 2000 Krötenhäuten) erhalten wird, beschrieben.

Zuerst wurde zur Abscheidung der sauren Bestandteile in einem großen Scheidetrichter vorsichtig mit 2% Sodalösung ausgeschüttelt. Hierbei treten meist hartnäckige Emulsionen auf, die erst beim längeren Stehen sich absetzen. Die vereinigten Sodaauszüge werden mit frischem Äther gewaschen und angesäuert, die organischen Säuren nimmt man in Äther auf. Nachdem die Lösung getrocknet und der Äther zum größten Teil weggedampft ist, beginnt die Korksäure auszukristallisieren. Man saugt ab, wäscht die anhaftenden Schmieren mit möglichst wenig Äther weg und krystallisiert das rohe Präparat aus wenig Alkohol nn.

Die schönen, farblosen Krystalle, die so erhalten wurden, lange Prismen mit aufgesetzten Pyramiden, gaben sich durch Schmelzpunkt (141°), Mischprobe mit einem Originalpräparat, Analyse und Titration mit absoluter Sicherheit als Korksäure zu erkennen.

0.1420 g Sbst.: 0.2880 g CO<sub>2</sub>, 0.1056 g H<sub>2</sub>O. — 0.1770 g Sbst.: 0.3617 g CO<sub>2</sub>, 0.1306 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 55.17, H 8.04.  
Gef. » 55.32, 55.73, » 8.31, 8.25.

Titration: 0.1608 g Sbst. brauchten 18.0 ccm  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , ber. 18.48.

Außer der Korksäure enthält die Ätherlösung noch feste und ölige Fettsäuren. Aus 2000 Krötenhäuten konnten durchschnittlich 6 g Korksäure isoliert werden.

Die entsäuerte Ätherlösung von oben wird mit Stangenchlorcalcium getrocknet und dann vom Äther befreit, zuletzt im Vakuum bei 40—50°. Es bleibt ein brauner, öliger Rückstand, der zur Abscheidung des Bufotalins kräftig mit viel Gasolin durchgeschüttelt wird. Dadurch wird es als körniges, hellgelbes Pulver gewonnen. Die eingedampften Gasolinlösungen geben beim Stehen eine Krystallisation von Cholesterin, das durch Absaugen des anhaftenden Fetts und durch Umkrystallisieren aus Alkohol in den charakteristischen Blättern rein erhalten wurde. Mischprobe und Vergleich der Eigenschaften bestätigten die Identität.

Die zur weiteren Reinigung des Bufotalins eingeschlagenen Wege brauchen hier nicht ausführlich behandelt zu werden, da für die im Folgenden zu beschreibende Krystallisation ein Präparat genügte, das aus der konzentrierten Chloroformlösung durch Gasolin ausgefällt war. Die nach verschiedenen Methoden der Fällung und der langsamen Ausscheidung aus Lösungsmittel-Gemischen (Aceton-Wasser, Alkohol-Wasser) gewonnenen Präparate gaben recht gut übereinstimmende Analysenwerte (im Durchschnitt C 71.5, H 8.5); ein Vergleich mit dem reinen Präparat zeigt aber, daß sie trotzdem noch recht stark verunreinigt sind. — Die Hauptmenge an Bufotalin fällt bei der Fortsetzung der Ätherextraktion an, und zwar scheidet sich die Substanz als dicker, hellgelber, amorpher Bodensatz ab. Die Ausbeute an Rohprodukt, wie es für die Krystallisation Verwendung findet, beträgt ca. 20 g aus 2000 Kröten.

Den HHrn. Dr. von Bagh und Dr. Kraisy danke ich für ihre eifrige Unterstützung bei diesem Teil der Arbeit, der Firma C. H. Böhringer Sohn in Nieder-Ingelheim a. Rh. für die wertvolle Beihilfe, die sie mir bei Beschaffung und Verarbeitung des Krötenmaterials geleistet hat.

### Das krystallisierte Bufotalin.

20 g des amorphen Präparates werden, in 20 ccm absoluten Alkohols gelöst, durch allmähliche Zugabe von Äther von braunen, schmierigen Verunreinigungen befreit. Man gibt so lange Äther zu, bis die Lösung hellgelb geworden ist und schätzungsweise etwa 2 g der harzigen Substanz ausgefällt sind. Die klare Lösung wird hierauf in einen Scheidetrichter abgegossen und nach und nach mit Wasser versetzt. Dabei trübt sie sich, jedoch soll keine ölige Abscheidung erfolgen. Ist dieser Zustand erreicht, so beginnt nach einigen Stunden gewöhnlich das reine Bufotalin aus der Ätherlösung auszukrystallisieren; die Krystallisation wird durch Reiben beschleunigt. Man läßt jetzt einen Tag stehen, läßt dann die untere, wässrige Schicht ab und setzt die Operationen des Alkoholentziehens durch allmählichen Zusatz von Wasser fort. Es gelingt so leicht, über  $\frac{2}{3}$  des Robprodukts an krystallisiertem Bufotalin zu gewinnen. Durch Umkrystallisieren aus wenig Alkohol wird die Substanz in farblosen, feinen Prismen gewonnen.

Das Bufotalin ist in Chloroform, Eisessig, Alkohol, Aceton leicht, in Äther, Benzol schwer, in Petroläther und Wasser sehr wenig löslich. In konzentrierter Schwefelsäure löst es sich mit orangeroter Farbe, die beim Stehen tiefrot wird und grüne Fluorescenz zeigt, wie die Cholsäure. Bei  $148^\circ$  zersetzt sich der Körper unter starkem Schäumen. Er ist stickstofffrei.

0.1619 g Sbst.: 0.4083 g CO<sub>2</sub>, 0.1253 g H<sub>2</sub>O. — 0.1206 g Sbst.: 0.3034 g CO<sub>2</sub>, 0.0915 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 68.53, H 8.63.

Gef. = 68.78, 68.61, » 8.66, 8.49.

Molekulargewicht: 0.1481 g in 23.93 ccm Eisessig, Depression 0.082°. — 0.1572 g in 20.89 ccm Eisessig, Depression 0.109°. — 0.2030 g in 18.66 ccm Phenol, Depression 0.322°.

C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>. Ber. 280. Gef. 294, 269, 247.

Drehung: 0.6844 g in Chloroform drehten im dm-Rohr um + 0.37°, daher  $[\alpha]_D^{20} = + 5.4^\circ$ .

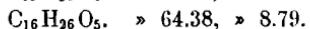
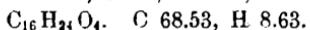
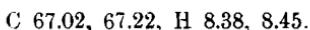
Bufotalin reagiert neutral und wird von wässrigen Alkalien nicht gelöst. Mit Eisenchlorid gibt es keine Farbreaktion; von Permanganat wird es nur langsam angegriffen. Benzoylchlorid in Pyridinlösung führt nicht zu einem Benzoylderivat; dagegen reagiert unter diesen Umständen Acetylchlorid (vergl. dazu unten). Brom greift das in Chloroform gelöste Bufotalin ziemlich rasch an. Dabei wird Bromwasserstoff entwickelt und die Substanz geht in ein dunkel gefärbtes, schmieriges Produkt über, das sich nicht näher charakterisieren ließ.

### Bufotalsäure.

Von alkoholischem Kali wird Bufotalin schon in der Kälte sehr rasch angegriffen. Versetzt man seine alkoholische Lösung mit einigen

Tropfen methylalkoholischer Kalilauge, so läßt sich schon nach ganz kurzem Stehen die Lösung ohne Trübung mit Wasser verdünnen. Zur Sicherheit kocht man die mit etwa 3 Molekülen KOH versetzte Bufotalinlösung kurz auf dem Wasserbade auf, verdünnt dann mit Wasser und fällt die entstandene Säure durch vorsichtigen Zusatz von Salzsäure, am besten in Fraktionen aus. Die mittlere und reinste Fraktion bildet, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet, ein schneeweißes Pulver, das beim Reiben außerordentlich stark elektrisch wird. Es ist trotz vieler Versuche nicht gelungen, die wohl nicht ganz einheitliche Substanz zur Krystallisation zu bringen. Sie ist spielend löslich in Alkohol, Eisessig, Chloroform, weniger leicht in Äther, unlöslich in Wasser. Fein zerrieben wird sie von  $\frac{1}{10}\text{-}n$ . Kalilauge leicht aufgenommen. Die Lösung der Salze ist deutlich gelbstichig. Gegen Permanganat ist die Säure stark ungesättigt, sie enthält also sicher eine Doppelbindung.

Zwei Analysen (Mikroanalysen nach Pregl<sup>1)</sup>) gaben Werte, die auf ein Gemisch von Bufotalsäure mit der um 1 Mol H<sub>2</sub>O reicherem Oxysäure schließen lassen:



Da das Präparat auch im Hochvakuum kaum konstant zu erhalten ist, liegt die Annahme nahe, es finde ein langsamer Übergang der Oxysäure in die ungesättigte Säure statt.

In konzentrierter Salzsäure ist die Bufotalsäure wie das Bufotalin löslich. Auch hier tritt nach kurzer Zeit Trübung auf. Die dabei entstehende Säure, wohl die dreifach ungesättigte Carbonsäure, haben wir auch durch Aufspaltung des Bufotaliens mit Alkali erhalten. Sie ist gelb und löst sich in Alkalien mit tieforangegeifer Farbe. Mit konzentrierter Salzsäure gibt sie sofort eine rote, beim Stehen rot-violett werdende, sehr charakteristische Färbung. Die nähere Untersuchung steht noch aus.

#### Bufotalien.

1 g reines, fein gepulvertes Bufotalin wird in Portionen ziemlich rasch in 4 com konzentrierter Salzsäure eingetragen: durch Reiben mit dem Glasstab beschleunigt man die Auflösung. Die anfangs klare Lösung trübt sich nach kurzer Zeit, und nach etwa 10 Minuten hat sich das Reaktionsprodukt der Hauptmenge nach als Harz abgeschieden. Man setzt jetzt Eis und Wasser zu und filtriert das nach und nach körnig werdende rohe Bufotalien ab. Nach gründlichem Waschen und Trocknen wird es in wenig Alkohol gelöst

<sup>1)</sup> Die Mikroanalysen in dieser Arbeit sind von Dr. Lieb in Innsbruck ausgeführt worden.

und durch Reiben und Kühlen zur Krystallisation gebracht. Das hellgelbe krystallinische Pulver, das man so erhält, ist schon fast rein. Die Ausbeute daran beträgt fast  $\frac{2}{3}$  des angewandten Bufotalins. Zur Analyse wurde aus heißem Alkohol umkrystallisiert, aus dem der Körper langsam in schönen hellgelben Täfelchen herauskommt. Bei  $219^\circ$  schmilzt er zu einer braunen Flüssigkeit.

Mikroanalyse nach Pregl: 3.675 mg Sbst.: 10.58 mg CO<sub>2</sub>, 2.81 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 78.64, H 8.26.

Gef. » 78.52, » 8.56.

Gegen Essigsäure-anhydrid-Schwefelsäure und auch gegen Schwefelsäure allein verhält sich Bufotalien genau wie das Bufotalin. Von Permanganat wird es außerordentlich rasch angegriffen. Soviel wir bis jetzt sehen konnten, führt die Oxydation zu krystallisierten Abbauprodukten. Bei der Hydrierung mit Wasserstoff und Palladium nimmt das Bufotalien sehr rasch zwei Moleküle Wasserstoff auf, wobei sich die vorher gelbe Lösung entfärbt. Das ohne Zweifel entstandene Tetrahydro-bufotalien (Bufotalan) war leider nicht zur Krystallisation zu bringen; es ist gegen Permanganat gesättigt, farblos und gibt keine der für die beschriebenen Substanzen so charakteristischen Farbreaktionen mehr.

Bufo-talien ist wie Bufotalin neutral, wird also von wäßrigen Alkalien nicht aufgenommen, dagegen verhält es sich gegenüber alkoholischem Kali gleich jenem. Auch hier findet alsbald Aufspaltung des Lactonringes statt, man erhält das orangegelbe Salz einer gelben Säure, die vollständig der Säure gleicht, die nach dem Obigen aus Bufo-talsäure durch konzentrierte Salzsäure gewonnen werden kann.

#### Acetyl-bufo-talien.

0.5 g Bufo-talien werden in 3 ccm Essigsäure-anhydrid 2 Stunden auf dem siedenden Wasserbade erwärmt. Hierauf verdünnt man mit Wasser, lässt zur Zersetzung des Anhydrids über Nacht stehen, saugt dann den ausgeschiedenen Körper ab und krystallisiert ihn nach dem Trocknen aus wenig Alkohol um. Bei Wiederholung der Krystallisation erhält man glänzende gelbe Plättchen, die sich zu Rosetten gruppieren. Bei  $184^\circ$  schmilzt die Substanz zu einer dunkelroten Flüssigkeit. Die Farbreaktionen sind die gleichen wie beim Bufotalin. Zur Analyse wurde zwei Tage im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet.

Mikroanalyse nach Pregl: 4.356 mg Sbst.: 12.10 mg CO<sub>2</sub>, 2.975 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 75.48, H 7.75.

Gef. » 75.76, » 7.64.

### Diacetyl-bufotalinäther.

1 g reines gepulvertes Bufotalin wird mit 4 ccm Essigsäure-anhydrid 2 Stunden lang im siedenden Wasserbade erhitzt. Zuerst tritt Lösung ein, nach einer Stunde aber beginnt ein weißer Körper sich abzuscheiden, der nach dem Erkalten das ganze Reaktionsgemisch zum Erstarren bringt. Man saugt ab und fällt mit Wasser das noch in Lösung befindliche aus. Zur Analyse wurde der ausgeschiedene Anteil zweimal aus Alkohol umkristallisiert. Man erhielt so farblose glänzende Plättchen, die bei 254° zu einer rötlichen Flüssigkeit schmolzen. Die Substanz hält mit außerordentlicher Zähigkeit Krystallalkohol gebunden. Auch ein Produkt, das aus Benzol umkristallisiert war, verlor das festgebundene Lösungsmittel sogar im Hochvakuum beim Erhitzen auf 80° im Laufe von 12 Tagen nur ganz allmählich. Dabei war ein deutliches Sinken des Schmelzpunktes zu konstatieren, beim Umkristallisieren dieser scheinbar zersetzenen Substanz aus Alkohol kehrte jedoch der alte Schmelzpunkt wieder, selbst der Inhalt der Mutterlauge schmolz bei 253°. Diese Verhältnisse wurden erst spät erkannt. Zur Analyse und Molekulargewichtsbestimmung wurden Präparate verwendet, die aus Alkohol umkristallisiert und im 10-mm-Vakuum zur Konstanz getrocknet waren.

0.1021 g Sbst.: 0.2565 g CO<sub>2</sub>, 0.0732 g H<sub>2</sub>O.

Mikroanalyse nach Pregl: 4.182 mg Sbst.: 10.53 mg CO<sub>2</sub>, 3.10 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>36</sub>H<sub>50</sub>O<sub>9</sub>. Ber. C 68.96, H 8.05.

Gef. » 68.52, 68.67, » 8.02, 8.30.

Die gefundenen Werte stimmen auch auf eine Substanz, die noch 3% Krystallalkohol enthält. (Dafür berechnet: C 68.45, H 8.32.)

Bei der Molekulargewichtsbestimmung äußert sich natürlich der Einfluß des Krystallalkohols weit stärker. Die gefundenen Werte gehen aber beträchtlich über das einfache Molekül hinaus und stimmen recht befriedigend mit dem oben angenommenen Alkoholgehalt überein. Drei Bestimmungen in Eisessig gaben als Durchschnitt 421, eine in Phenol 450, während sich 451 berechnet. (Für C<sub>36</sub>H<sub>50</sub>O<sub>9</sub> M = 620.)

Der Acetyl-bufotalinäther verhält sich gegen Permanganat im gleichen Grade gesättigt wie das Bufotalin. Er besitzt neutralen Charakter, ist erheblich weniger löslich als die vorher beschriebenen Substanzen, zeigt aber die gleichen Farbreaktionen.

Um nachzuweisen, daß auf je ein Molekül Bufotalin bei der Bildung ein Acetylrest gekommen ist, wurden 0.09 g des Körpers einige Minuten mit alkoholischem Kali gekocht, dann wurde mit Wasser verdünnt, mit Schwefelsäure schwach angesäuert und bei absteigendem Kühler die abgespaltene Essigsäure überdestilliert. Zwischen Kolben und Pumpe war eine Waschflasche mit einer wäßrigen Suspension von Bariumcarbonat geschaltet. Es

wurden 0.05 g nicht weiter gereinigtes Bariumacetat isoliert, während sich nach der Berechnung 0.04 g erwarten ließen.

Durch konzentrierte Salzsäure wird der Äther überraschenderweise in das schon beschriebene Acetobufotalien übergeführt. Man löst in wenig konzentrierter Salzsäure, läßt etwa 10 Minuten lang stehen, fällt dann mit Eis aus und krystallisiert wie oben aus wenig Alkohol um. Das erhaltene Produkt war nach Schmelzpunkt, Mischprobe, Krystallform und Eigenschaften mit dem auf dem beschriebenen Wege dargestellten Präparat in jeder Beziehung identisch.

---

#### **429. Heinrich Wieland: Über den Mechanismus der Oxydationsvorgänge.**

[Aus dem Chem. Laborat. der Kgl. Akademie d. Wissensch. zu München.]

(Eingegangen am 10. Oktober 1913.)

Im letzten Jahre habe ich an mehreren Beispielen gezeigt, daß man imstande ist, mit fein verteilten Platinmetallen schon bei gewöhnlicher Temperatur aus vielen Verbindungen Wasserstoff herauszunehmen, sie zu dehydrieren<sup>1)</sup>). Das Palladium, das zumeist verwendet wurde, verliert dabei in dem Maße, als es sich mit Wasserstoff sättigt, seine Aktivität, da man aber mit Sauerstoff oder anderen Wasserstoff-Akzeptoren, wie Chinon, Methylenblau usw., den Wasserstoff entfernen kann, so läßt sich im Sinne der Übertragung das Palladiumschwarz allgemein als Katalysator bei Oxydations-, genauer Dehydrierungs-Prozessen benutzen. Nach dieser Betrachtungsweise besteht also die katalytische Wirkung des Palladiums oder Platins nicht darin, daß diese Metalle den molekularen Sauerstoff (unter intermediärer Bildung von Peroxyden) aktivieren, es handelt sich vielmehr um eine durch das Metall bewirkte Aktivierung des Wasserstoffs, wie sie auch bei der Vereinigung des Knallgases zum Ausdruck kommt.

Versuche, einen gleichen Reaktionsverlauf auch bei andren Oxydationsvorgängen festzustellen, haben dann zu dem Resultat geführt, daß auch scheinbar echte Oxydationen, bei denen also Sauerstoff in das zu oxydierende Molekül hineingetragen wird, durch eine Dehydrierung zustande kommen können. So lassen sich Aldehyde (über

<sup>1)</sup> B. 45, 484 [1912].