

207. Heinrich Wieland und Richard Alles: Über den Giftstoff der Kröte.

[Aus d. Chem. Laborat. d. Universität Freiburg i. Br.].

(Eingegangen am 6. April 1922.)

Vor 2 Jahren haben H. Wieland und P. Weyland den scharfen Nachweis erbracht¹⁾, daß der krystallisierte Giftstoff der einheimischen Kröte, das im Jahre 1913 von Wieland und Weil²⁾ isolierte Bufotalin, sich von einem Stamm-Molekül mit 24 C-Atomen ableitet, das gleich den Gallensäuren aus 4 hydroaromatischen Ringen aufgebaut ist. Bufotalin hat die Zusammensetzung $C_{26}H_{36}O_6$. Die zwei über C_{24} hinausgehenden C-Atome gehören einer in Esterform gebundenen Acetylgruppe an, die als Essigsäure abgespalten werden konnte. Bufotalin ist ferner ein Lacton. Dadurch sind 2 weitere Sauerstoff-Atome näher erkannt. Die beiden übrigen O-Atome sind als OH-Gruppen festgelegt. Die eine ist sekundär gebunden, da Bufotalin mit Chromsäure unter Verlust zweier Wasserstoff-Atome in das Keton Bufotalon, $C_{26}H_{34}O_6$, umgewandelt werden konnte. Da die andere Hydroxylgruppe vom Oxydationsmittel nicht angegriffen wird, muß sie tertiär gebunden sein. Durch katalytische Hydrierung wird Bufotalin unter Aufnahme von 4 Atomen Wasserstoff in das gesättigte Hydro-bufotalin, $C_{26}H_{40}O_6$ übergeführt. Bufotalin enthält daher zwei C-Doppelbindungen.

Unter der Einwirkung von konz. Salzsäure verliert Bufotalin leicht ein Mol Essigsäure und ein Mol Wasser. Es entsteht dabei das gelb gefärbte, vierfach ungesättigte Bufotalien, $C_{24}H_{30}O_5$, eine wichtige Verbindung, von der aus die nahen Beziehungen des Giftstoffes zu den Gallensäuren hergestellt wurden. Durch Hydrierung liefert nämlich Bufotalien das gesättigte Bufotalan, $C_{24}H_{38}O_5$, in dem, wie in allen bisher angeführten Verbindungen, die Lactongruppe noch enthalten ist. Die ihm zugehörige Oxysäure hat die Zusammensetzung $C_{24}H_{40}O_4$ und ist mit der Desoxy-cholsäure isomer. Es lag sehr nahe, sie wie diese als Dioxy-cholansäure aufzufassen und sie mit Methoden, die beim Abbau der Gallensäuren erprobt sind, in den diesen und dem Cholesterin gemeinsamen Grundstoff, die Cholansäure, $C_{24}H_{40}O_2$ ³⁾, abzubauen.

¹⁾ Sitzungsber. d. Bayr. Akad. d. Wiss. 1920, 329.

²⁾ B. 46, 3315 [1913].

³⁾ H. 80, 287 [1912]; 106, 195 [1919].

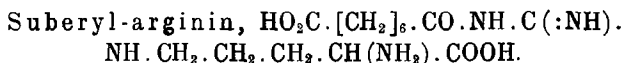
Dieses Ziel ist bisher nicht erreicht worden. Das uns zur Verfügung stehende Material wurde verwendet, um das an der tertiären OH-Gruppe acetylierte Bufotalin in möglichst glatter Reaktionsfolge in die Bufotalan-Stufe überzuführen. Acetyl-bufotalin geht ganz analog dem Bufotalin selbst mit konz. Salzsäure in Acetylbufotalien über, das durch Hydrierung das acetylierte Bufotalan ergab. Hier hat das Fehlen von weiterem Ausgangsmaterial der Untersuchung vorläufig ihre Schranken gezogen.

Der Grund hierfür war folgender: Bei der erneuten Verarbeitung von mehreren tausend Krötenhäuten auf Bufotalin sind wir mit besonderer Vorsicht zu Werke gegangen. Die alkoholischen Extrakte sind diesmal im Vakuum bei niedriger Temperatur eingedampft und unter den gleichen Bedingungen vollkommen zur Trockne gebracht worden. Aber an Stelle einer Erhöhung der Ausbeute an Bufotalin erhielten wir nur wenige Prozente von dem, was früher bei weniger vorsichtigem Arbeiten erzielt worden war.

Das mühevollen Durchsuchen der wenig erfreulichen Verarbeitungsbestandteile hat uns dann eine Aufklärung unseres Mißerfolgs gebracht, der den Ausfall an Bufotalin verschmerzen ließ. Es wurde nämlich auf einem Weg, der nachher beschrieben wird, eine kristallisierte, stickstoff-haltige Substanz gefunden, die durch ihre farbenprächtige Reaktion mit konz. Schwefelsäure und Essigsäure-anhydrid ihre Verwandtschaft mit dem Bufotalin sofort verrät. Den gleichen Stoff konnten wir später aus dem Sekret isolieren, das wir nach den Angaben von Handovsky¹⁾ durch Ausdrücken aus den sog. Ohrdrüsen lebender Kröten gewannen. Hierbei wurde auch kein Bufotalin angetroffen.

Diese Feststellungen drängten zu dem Schluß, daß der neue Stoff das ursprüngliche Krötengift, und daß das Bufotalin als eine Art von »Genin« bei der früheren Verarbeitung der Hautextrakte aus ihm hervorgegangen sei. Der eigentliche Giftstoff, den wir als Bufotoxin bezeichnen, ist viel komplizierter zusammengesetzt als das Bufotalin; er hat die Formel $C_{40}H_{62}O_{11}N_4$. Schon beim Kochen mit ganz verdünnter Salzsäure wird aus dem Bufotoxin der Kern des Moleküls als Bufotalien, $C_{24}H_{30}O_5$, herausgespalten. Außer Wasser und Essigsäure entsteht dabei eine wasserlösliche, stickstoff-reiche Säure, die durch Phosphorwolframsäure fällbar ist. Durch starke Salzsäure wird sie glatt zersetzt in Korksäure, $C_8H_{14}O_4$, und Arginin, $C_6H_{14}O_2N_4$. Das erste Spaltstück aus Bufotoxin ist also:

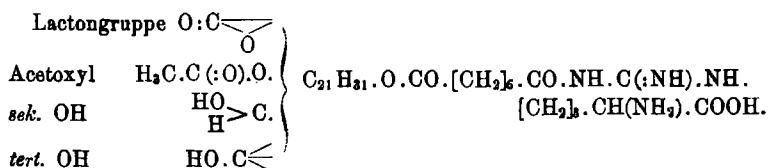
¹⁾ A. Pth. 1920, 138.



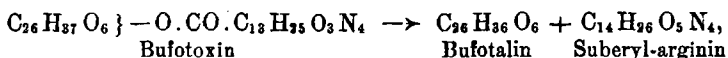
Aus der Tatsache, daß Bufotoxin kaum mehr saure Eigenschaften besitzt, ist der sichere Schluß zu ziehen, daß in ihm das Suberyl-arginin durch die Carboxylgruppe der Korksäure esterartig mit dem Bufotalin verknüpft ist. Diese Kette wird nach den Erfahrungen der früheren Materialdarstellung am leichtesten losgelöst, und zwar offenbar so, daß unter Abspaltung von Suberylarginin die zweite Doppelbindung des Bufotalins gebildet wird. Bufotoxin selbst ist, gleich dem Cholesterin, einfach ungesättigt.

Die Korksäure ist schon bei der ersten Bearbeitung des Gebiets von Wieland und Weil¹⁾ aus den Krötenhäuten isoliert worden; ihre Herkunft liegt jetzt klar zutage.

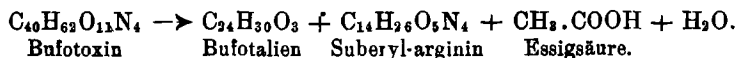
Die Konstitution des Bufotoxins läßt sich auf Grund der besprochenen Beziehungen in nachstehendes Schema zergliedern:



Der Übergang in Bufotalin erfolgt nach der Gleichung:



die Spaltung durch verdünnte Salzsäure:



Beschreibung der Versuche.

I. Über Bufotalin.

Acetyl-bufotalin, $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_4$.

0.75 g reines Acetyl-bufotalin, nach Wieland und Weil²⁾ dargestellt, wurden nach und nach unter Rühren in 4 ccm konz. Salzsäure eingetragen, die sich in einem dickwandigen Reagensglas befinden. Aus der entstehenden gelben Lösung scheidet sich nach etwa 5 Min. allmählich das Reaktionsprodukt als gelbbraune, schmierige Masse ab; man läßt die Abscheidung unter dauerndem Durchkneten mit dem Glasstab vor sich gehen. Nach weiteren

¹⁾ B. 46, 3322 [1913].

²⁾ B. 46, 3326 [1913]. Hier als »Diacetyl-bufotalinäther« beschrieben; vergl. dazu Sitzungsber. d. Bayr. Akad. d. Wiss. 1920, 339.

5 Min. fällt man mit Eisstückchen vollständig aus, verdünnt mit Wasser auf das doppelte Volumen und saugt die bröcklig gewordene Masse ab, die man nach gutem Auswaschen scharf trocknet. Aus wenig Alkohol läßt sich der Körper ohne weiteres krystallisiert erhalten. Wiederholte Umkrystallisation aus Alkohol bringt ihn auf den scharfen Schmelzpunkt 184° . Hellgelbe, schwach grünstichige Nadeln, die zu Bündeln vereinigt sind; die Schmelze ist rotbraun.

Im Schmelzpunkt und in der Beschreibung stimmt die Substanz mit dem von Wieland und Weil durch Acetylierung von Bufotalien erhaltenen Produkt überein. Aus dem Umstand, daß im Hochvakuum erst bei 100° Gewichtskonstanz erreicht wird — Abnahme 0.9% —, erklärt sich, daß das früher analysierte, nur bei Zimmertemperatur getrocknete Präparat im C-Gehalt um 0.66% hinter der Theorie zurückblieb.

4.286 mg Sbst.: 11.984 mg CO_2 , 3.001 mg H_2O . — 4.301 mg Sbst.: 12.039 mg CO_2 , 3.064 mg H_2O .

$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_4$. Ber. C 76.42, H 7.90.
Gef. » 76.28, 76.35, » 7.84, 7.94.

Die ursprüngliche Acetylgruppe des Bufotalins, die bei der Reaktion abgespalten wird, wurde aus der Mutterlauge in der üblichen Weise als Essigsäure isoliert und nachgewiesen.

Acetyl-bufotalan, $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_4$.

0.5 g reines Acetyl-bufotalien werden in etwa 30 ccm Äther gelöst und mit 0.3 g Palladiumschwarz in der Schüttelbirne unter Wasserstoff geschüttelt. In den ersten 40 Min. werden rasch 80 ccm Wasserstoff aufgenommen, nach 3 Stdn. ist die Hydrierung mit der Aufnahme von 140 ccm beendet. Die vollkommen entfärbte Äther-Lösung, vereinigt mit dem zum Ausspülen der Birne benutzten Äther, hinterläßt nach dem Verdunsten in einer Glasschale einen harzigen Rückstand, den man solange mit mehrmals erneuertem Gasolin durchreibt, bis er pulvrig wird. Die Gasolin-Auszüge scheiden beim langsamen Eindunsten im offenen Reagensglas Krystalle ab, ebenso die Äther-Lösung des Rückstands. Durch Umkrystallisieren aus wenig Alkohol erhält man die Substanz rein. Büschelförmig angeordnete Nadeln vom Schmp. 165° . Das aus Gasolin gewonnene Produkt erreichte nach dieser Prozedur nur einen Schmelzpunkt von 161° und gab, wohl weil nicht völlig rein, die Farbreaktion mit Acetanhydrid und konz. Schwefelsäure, die dem Bufotalan selbst nicht mehr eigen ist. Die Prüfung an der reinen Substanz, die diesmal für die Analysen verbraucht wurde, muß diese Unsicherheit später beseitigen.

5.486 mg Sbst.: 15.027 mg CO₂, 4.820 mg H₂O. — 2.960 mg Sbst.: 8.084 mg CO₂, 2.7344 mg H₂O.

C₂₆H₄₀O₄. Ber. C, 74.95, H 9.68.
Gef. » 74.73, 74.51, » 9.83, 10.34.

Acetyl-bufotalin löst sich schwer in Gasolin, leichter in Alkohol und leicht in Äther.

II. Über Bufotoxin.

Die bisherige Darstellung des Bufotalins bestand in groben Zügen darin, daß das alkoholische Extrakt der Krötenhäute eingedampft, dann im Vakuum vollkommen getrocknet, der Rückstand mit Petroläther von Fett und Cholesterin befreit und schließlich mit Chloroform ausgeschüttelt wurde, einem ausgezeichneten Lösungsmittel für Bufotalin. Die stark eingeeengte Chloroform-Lösung schied auf Petroläther-Zusatz diesen Giftstoff mit anderen Begleitsubstanzen in pulvriger Form ab, und aus diesem Pulver wurde zuletzt das Bufotalin durch Extraktion mit Äther in einem Zustand gewonnen, der es zur Krystallisation reif machte.

Wie erwähnt, hat die besonders sorgfältige Wiederholung dieses Verfahrens keine nennenswerten Mengen an Bufotalin erbracht. Für die Gewinnung des Bufotoxins kam einmal der Rückstand der Äther-Extraktion in Betracht, der kaum etwas abgegeben hatte und der sehr intensiv die sog. Cholestolreaktion in den gleichen Farben wie Bufotalin lieferte. Noch ergiebiger erwiesen sich die Rückstände von der Chloroform-Behandlung, was begreiflich wurde, nachdem die sehr geringe Löslichkeit des ursprünglichen Giftes in diesem Lösungsmittel erkannt war. Aus Rückständen gleicher Art, die von früheren Verarbeitungen her aufbewahrt waren, konnten wir kein Bufotoxin mehr herausholen; sie hatten schon Bufotalin geliefert.

Wir beschreiben nachstehend die Isolierung des Giftstoffes aus den neuen Rückständen von der Chloroform-Extraktion, deren Herkunft oben auseinandergesetzt ist; in analoger Weise ist auch aus dem Äther-Extraktionsgut Bufotoxin gewonnen worden: 110 g jener Rückstände wurden bei 40 bis 50° mit 300 ccm absol. Alkohols solange digeriert, bis der unlösliche Anteil sich pulverig abgeschieden hatte. Jetzt wurde abgesaugt und mit Alkohol nachgewaschen, bis eine Probe des Unlöslichen die Farbreaktion nicht mehr gab. Die alkoholischen Auszüge wurden im Vakuum bei 40° bis zur Sirupdicke eingeeengt und dann im Filtrierstutzen mit 1 l Wasser versetzt und unter mehrfacher Erneuerung des Wassers tüchtig durchgeknetet. Nach 24-stündigem Stehen ist die anfangs teigige Masse pulverig und filtrierbar geworden. Nach dem Absaugen und Trocknen sind es 36 g.

Nach vielen vergeblichen Versuchen, aus dem amorphen Gemenge eine krystallisierte Substanz zu isolieren, führte folgende, mehrfach erprobte Methode zum Ziel: Das trockene Rohprodukt wird in der eben nötigen Menge heißen absol. Alkohols in Lösung gebracht. Aus der dunkelbraunen, erkalteten Lösung fällt man nun unter ständigem Umschütteln mit Petroläther nach und nach die Hauptmenge der dunklen Schmiere aus, solange,

bis die Lösung einen rötlich-gelben Ton angenommen hat. Die klar gewordene Lösung wird abgossen, allmählich mit Wasser versetzt und durchgeschüttelt. Wenn die Vorfällung richtig durchgeführt ist, soll jetzt keine schmierige Fällung erfolgen. Erst durch weiteren Wasserzusatz wird eine diffuse Trübung der unteren Schicht erzeugt, ohne daß eine feste Ausscheidung sich bildet. Man setzt solange Wasser zu, als sich die Trübung verstärkt, was man zweckmäßig an einer Reagensglas-Probe feststellt. Die obere Schicht von Petroläther, der alle Substanz entzogen ist, wird hierauf abgossen. Aus der milchigen Suspension hat sich nach 15-stündigem Stehen das Bufotoxin in deutlich krystalliner Form an den Wandungen des Gefäßes (Erlenmeyer-Kolben) abgesetzt. Man saugt ab, wäscht mit Wasser und krystallisiert mehrere Male aus 96-proz. Alkohol um, in dem die Löslichkeit mit zunehmendem Reinerwerden des Stoffes abnimmt.

So erhält man das Bufotoxin in farblosen Drusen, die aus feinen Nadeln zusammengesetzt sind. Der Schmelzpunkt bleibt jetzt, auch bei nochmals wiederholter Krystallisation, bei 204—205° stehen. Das Schmelzen erfolgt unter stürmischer Zersetzung.

4.380 mg Sbst.: 9.950 mg CO₂, 3.260 mg H₂O. — 4.993 mg Sbst.: 11.293 mg CO₂, 3.575 mg H₂O. — 4.867 mg Sbst.: 11.035 mg CO₂, 3.448 mg H₂O. — 5.705 mg Sbst.: 0.3557 ccm N (15°, 749 mm). — 4.935 mg Sbst.: 0.3048 ccm N (17°, 749 mm).

C₄₀H₆₂O₁₁N₄. Ber. C 62.01, H 8.0, N 7.24.
Gef. » 61.98, 61.71, 61.86, » 8.33, 8.01, 7.93, » 7.28, 7.16.

Bufotoxin ist so gut wie unlöslich in Wasser, Äther, Aceton, Essigester, Chloroform, Petroläther, schwer in absol. Alkohol, leichter in solchem von 50%, sehr leicht in Methylalkohol und Pyridin. Es zeigt also eine gewisse Hydrophilie, im Gegensatz zum Bufotalin, das eher lipoidlöslich ist. Diesen Löslichkeitsverhältnissen dürfte eine erhebliche physiologische Bedeutung zukommen.

Die prachtvolle Farbreaktion mit Essigsäure-anhydrid und konz. Schwefelsäure, die den Nachweis kleinster Substanzmengen möglich macht, zeigen Bufotoxin und Bufotalin in gleicher Weise. Nur ist die erste kirschrote Phase beim Bufotoxin noch vergänglicher als hier. In verd. Mineralsäure ist der neue Giftstoff nicht löslich, auch in der äquivalenten Menge Lauge löst er sich nicht und in einem Überschuß davon erst dann rasch, wenn man ihn durch Ausfällung der alkoholischen Lösung mit Wasser in feine Verteilung gebracht hat. Alkoholisches Kali erzeugt eine in Alkali sofort lösliche Säure, da von ihm der Lactonring aufgesprengt wird. Aus der verdünnt-alkoholischen Lösung wird Bufotoxin durch Phosphorwolframsäure gefällt. Diese Eigenschaften werden wir uns zunutze machen, um die beträchtlichen Substanzmengen, die bei dem beschriebenen Verfahren verloren gehen, zu erfassen. Die reine Substanz wurde auch bei 80-stündigem Kochen in alkoholischer Lösung nicht zersetzt, sondern unverändert zurückgewonnen.

Durch katalytische Hydrierung mit Palladiumschwarz wird Bufotoxin leicht hydriert. Wir haben 0.2g der Substanz in 8ccm 80-proz. Alkohol dieser Reaktion unterworfen, die nach 1 Stde.

zum Stillstand kam. Der nach dem Verdunsten des Alkohols bleibende, teilweise krystalline Rückstand wurde mit Äther verrieben und dann aus wenig absol. Alkohol, in dem Hydro-bufotoxin viel leichter löslich ist, als seine Muttersubstanz, zweimal umkrystallisiert. Schmp. scharf bei 187° ohne Zersetzung. Hydro-bufotoxin, $C_{40}H_{64}O_{11}N_4$, krystallisiert in feinen Nadeln und gibt die Farbreaktion nicht mehr.

Die Isolierung des Bufotoxins aus dem frischen Hautdrüsen-Sekret.

Durch Ausdrücken der Hautdrüsen der lebenden Kröte, namentlich der sog. Ohrdrüsen, mit einer Pinzette ohne scharfem Rand, haben wir uns nach dem Beispiel von Handovsky¹⁾ frisches Sekret verschafft. Es stellt einen fast weißen Milchsaff dar, der sofort nach der Gewinnung im Vakuum-Exsiccator getrocknet wurde. 380 Kröten lieferten 4 g Trockensekret als harte glasige Masse. Sie wurde gepulvert, mit Gasolin digeriert und dann nach dem alten Verfahren auf Bufotalin verarbeitet. Es wurde kein Bufotalin erhalten. Nun wurden die Rückstände der Extraktion bei 60° mit absol. Alkohol ausgezogen und das, was in Alkohol gegangen war, nach der für Bufotoxin angegebenen Methode verarbeitet. Mit dem Gasolinzusatz wurde hier, wo kaum Schmierien vorzufallen waren, sparsam verfahren, um möglichst wenig Bufotoxin vorher auszuscheiden. Schließlich wurde dieser Stoff, wie oben, krystallisiert erhalten und durch Schmelzpunkt und Eigenschaften identifiziert. Dadurch ist mit aller Bestimmtheit festgestellt, daß das Bufotoxin der ursprüngliche Giftstoff unserer heimischen Kröte ist.

Die Spaltung des Bufotoxins.

Gegen Säuren ist Bufotoxin außerordentlich empfindlich. Schon bei 8-stündigem Kochen der Substanz in der 50-fachen Menge 50-proz. Alkohols, dem 6—8 Tropfen 2-n. Salzsäure zugesetzt waren, trat in geringem Maße Abspaltung von Bufotalin ein. Diese Spaltung in Bufotalin und Suberyl-arginin erfolgt glatt, wenn man Bufotoxin (0.5 g) in einem Gemisch von 5 ccm Alkohol und 5 ccm 2-n. Salzsäure 4—5 Stdn. kocht. Nach 2 Stdn. beginnt das Bufotalin sich aus der anfangs klaren Lösung abzuscheiden. Nach weiteren 2 Stdn. ist die Spaltung beendet. Man saugt nach dem Erkalten ab und wäscht mit 50-proz. Alkohol. Die getrocknete Substanz wird mehrere Male mit wenig Äther digeriert und dann aus 75-proz. Alkohol umkrystallisiert. Sie erscheint beim Erkalten

¹⁾ l. c.

in schönen hellgelben Blättchen vom Schmp. 219° (unter Schäumen). Die Mischprobe mit einem aus Bufotalin hergestellten Präparat von Bufotalien schmolz bei der gleichen Temperatur, auch die Krystallform war die gleiche. Die Identität wurde durch die Analyse völlig sicher gestellt.

6.031 mg Subst.: 17.353 mg CO_2 , 4.332 mg H_2O . — 5.561 mg Subst.: 15.976 mg CO_2 , 4.326 mg H_2O .

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_3$. Ber. C 78.64, H 8.26.
Gef. » 78.50, 78.40, » 8.04, 8.71.

Bei einem Ansatz, bei dem die Salzsäure nur in der halben Konzentration wie eben angewandt — 0.5 g Bufotoxin, 5 ccm Alkohol, 5 ccm *n.* Salzsäure — und $3\frac{1}{2}$ Stdn. gekocht wurde, steigerte sich die Ausbeute an Bufotalien erheblich; es wurden 0.07 g an völlig reiner Substanz isoliert. Dieser Versuch gab auch den ersten Einblick in die Zusammensetzung, indem nach der Entfernung des Bufotaliens und des Alkohols der in Wasser lösliche Spaltteil nach dem Trocknen gewogen wurde. Es waren 0.23 g = 46% Suberylarginin; $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{N}_4$ (M.-G. 329), sollte aus Bufotoxin (M.-G. 774) in einer Menge von 42.6% entstehen.

Das Suberylarginin, dem bei dieser ersten Spaltung des Gesamtmoleküls keine Korksäure entzogen wird, haben wir nicht in krystallisiertem Zustand erhalten können. Es ist in Wasser leicht löslich und wird durch Phosphorwolframsäure vollständig gefällt; blaues Lackmuspapier wird von der Säure gerötet.

Durch stärkere Salzsäure wird es glatt in Korksäure und Arginin zerlegt. Das Produkt, das wir aus Bufotoxin durch Kochen mit verd. alkoholischer Salzsäure gewonnen hatten, wurde, in 4 ccm Wasser und 6 ccm konz. Salzsäure gelöst, 6 Stdn. im siedenden Wasserbad erhitzt; dann wurde in einer Schale auf dem Wasserbad zur Trockne verdampft. Der völlig trockne Rückstand wurde mehrfach mit absol. Äther ausgezogen, der nach dem Verdampfen nahezu reine Korksäure hinterließ. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus wenig Wasser zeigte sie den Schmp. $139\text{--}140^{\circ}$, wie eine Mischprobe mit einem reinen Korksäure-Präparat. Die Löslichkeit und die charakteristische prismatische Krystallform stimmte ebenfalls überein. Aus 0.5 g Bufotoxin wurden 0.07 g reine Korksäure isoliert (theoretisch 0.112 g).

5.015 mg Subst.: 10.192 mg CO_2 , 3.728 mg H_2O .

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_4$. Ber. C 55.17, H 8.04.
Gef. » 55.44, » 8.32.

Der durch Behandlung mit Äther von der Korksäure befreite Rückstand war, wie sich später herausstellte, salzsaures Argi-

nin; es krystallisierte beim scharfen Trocknen teilweise zu Bündeln langer Nadeln. Da wir bei der ganzen Untersuchung mit der Möglichkeit des Auftretens eines Zuckers rechneten, haben wir die wäßrige Lösung des Rückstandes mit Phosphorwolframsäure gefällt und den krystallinen Niederschlag mit Barytwasser zersetzt. Ein kleiner Überschuß von Ätzbaryt wurde mit Schwefelsäure genau beseitigt. Dann wurde die von beiden Stoffen freie Lösung im Vakuum-Exsiccator eingedunstet. Die Arginin-Base hinterblieb dabei als kaum gefärbtes, sprödes Harz. Ihre wäßrige Lösung zeigte stark basische Reaktion gegenüber Reagenspapier; beim Stehen an der Luft überzog sich der hygroskopische Rückstand mit einer Krystallhaut von Carbonat. Die Benzoylierung einer kleinen Probe mit Benzoylchlorid und Natriumbicarbonat lieferte in so geringer Menge ein in langen, verfilzten Nadeln krystallisierendes Benzoylderivat, daß eine Analyse davon nicht ausgeführt werden konnte. Es wurde daher die Hauptmenge des Präparates zu gleichen Teilen in das Nitrat und das Pikrolonat übergeführt, beide Salze wurden analysiert.

Ein Teil der konzentrierten wäßrigen Lösung wurde mit einigen Tropfen verd. Salpetersäure bis zur schwachen Reaktion auf Kongopapier versetzt. Nach dem Eindunsten der Lösung über Ätzkali und konz. Schwefelsäure hinterblieb das Nitrat in radial angeordneten farblosen Nadeln, die schönen Perlmutterglanz zeigten. Das Salz besaß sofort den scharfen Schmp. 126° , wie er für das optisch-aktive Arginin-Nitrat angegeben ist¹⁾. Es erwies sich als leicht löslich in Wasser, schwerer in Alkohol und Äther; an der Luft zog es Wasser an. Das Präparat wurde zur Analyse im Exsiccator getrocknet.

4.134 mg Sbst.: 0.960 ccm N (15° , 747 mm).

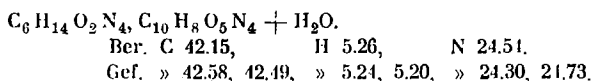
$C_6H_{14}O_2N_4, HNO_3 + \frac{1}{2}H_2O$. Ber. N 27.34. Gef. N 27.05.

Auch die Eigenschaften des Pikrolonats stimmten vollkommen mit den für dieses Salz des Arginins angegebenen überein. Es wurde in der Weise dargestellt, daß die zweite Hälfte der wäßrigen Arginin-Lösung mit einer kalt gesättigten, wäßrigen Lösung von Pikrolonsäure im Überschuß versetzt wurde. Der sofort flockig ausfallende, gelbe Niederschlag hatte sich nach dem Stehen über Nacht in ein Haufwerk ansehnlicher, im Mikroskop durchaus einheitlich ausschender Nadelchen verwandelt. Nach dem Absaugen, Waschen mit Wasser und Trocknen im Schwefelsäure-Exsiccator zeigten sie sofort den für Arginin-Pikrolonat²⁾ angegebenen Schmp. 230° (unter Schwärzung und Blasenbildung). Die Analysen stimmten gut auf das unter den gleichen Umständen 1 Mol. Krystallwasser festhaltende Salz des Arginins.

3.468 mg Sbst.: 5.413 mg CO_2 , 1.623 mg H_2O . — 3.505 mg Sbst.: 5.459 mg CO_2 , 1.630 mg H_2O . — 3.883 mg Sbst.: 0.823 ccm N (15° , 750 mm). — 2.979 mg Sbst.: 0.660 ccm N (22° , 748 mm).

¹⁾ RieBer, H. 49, 217 [1906].

²⁾ l. c., 220.

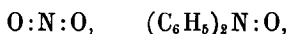


208. Heinrich Wieland und Fritz Kögl: Über organische Radikale mit vierwertigem Stickstoff (III.).

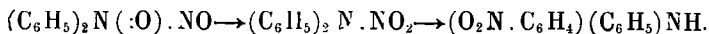
Aus d. Organ.-chem. Laborat. d. Techn. Hochschule München.]

(Eingegangen am 6. April 1922.)

Die Untersuchung von Wieland und Roth¹⁾ erfährt durch die vorliegende Abhandlung ihre Fortsetzung und Ergänzung. Dort lag das Interesse in der Beantwortung der Frage, ob die organischen Ebenbilder des Stickstoffdioxyds, die durch Dehydrierung der Diaryl-hydroxylamine zugänglichen Diaryl-stickstoffoxyde, deren einfachster Vertreter nachstehend formuliert ist:



gleich diesem einfachen Derivat des vierwertigen Stickstoffs zu Kombinationen von der Art des Stickstofftrioxyds zusammenzutreten vermögen. Als Addend kam nicht nur das anorganische Radikal NO, das Stickoxyd, in Betracht und Anwendung, sondern auch der Typ des ihm nahe verwandten organischen Radikals des Diphenylstickstoffs $\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$. Derartige Verbindungen treten bekanntlich bei der Dissoziation ditertiärer aromatischer Hydrazine auf. In der zitierten Arbeit ist gezeigt worden, daß Diphenyl-stickstoffoxyd sich mit Stickoxyd sehr leicht vereinigt, daß zuerst ein sehr vergängliches Analogon des Stickstofftrioxyds sich bildet, das unter Verschiebung des Sauerstoffs in Diphenyl-nitramin übergeht; aber auch diese Stufe der Reaktion bleibt nicht bestehen, im Prinzip findet Umlagerung der Nitrogruppe unter Bildung von *p*-Nitro-diphenylamin statt.



Di-*p*-tolyl-stickstoffoxyd hat mit NO ein hellgelbes, kristallisiertes, unbeständiges Anlagerungsprodukt gegeben, das der Analyse nach aus den beiden Komponenten zusammengesetzt ist. Seine Konstitution können wir jetzt beweisen, denn der Körper läßt sich auf katalytischem Wege zu Di-*p*-tolylamin und Ammoniak reduzieren. Hier liegt zweifellos Di-*p*-tolyl-nitramin, der erste aromatische Vertreter dieser Verbindungsklasse vor.

¹⁾ B. 53, 210 [1920].