

## Über das Cantharidin

Dr. Hans Meyer.

Aus dem Laboratorium für analytische Chemie an der k. k. Technischen Hochschule in Wien.

In einer früheren Mittheilung<sup>1</sup> habe ich auf die Beziehungen zwischen dem Anemonin  $C_{10}H_8O_4$  und dem um vier Wasserstoffe reicheren Cantharidin hingewiesen und die Vermuthung ausgesprochen, dass die Pflasterkäfer ihr Gift als Anemonin aus den Ranunculaceenarten resorbiren, um dasselbe zu Cantharidin reducirt wieder von sich zu geben.

Im weiteren Verfolge meiner Studien über diesen Gegenstand sah ich mich in die Nothwendigkeit versetzt, die über das Cantharidin vorliegenden Literaturangaben einer experimentellen Überprüfung zu unterziehen.

Hierbei bin ich nun im Wesentlichen zu anderen Anschauungen über die Constitution dieses Körpers gelangt, als jenen, welche sich in den von Homolka, Anderlini und Spiegel vorgeschlagenen Formelbildern aussprechen. Wenn nun auch meine Untersuchungen, zumal die Isomeren unserer interessanten Substanz und deren Derivate betreffend, noch nicht zu völligem Abschlusse gelangt sind, so will ich doch schon jetzt das bisher Gewonnene vorbringen, weil die Schwierigkeit der Materialbeschaffung und die Sprödigkeit des Stoffes nur schrittweises Vordringen in der Erkenntniss gestatten, daher ich mir die Bearbeitung dieses Themas noch für einige Zeit vorbehalten möchte.

<sup>1</sup> Über Anemonin, Mon. 17, 283.

Die classischen Arbeiten Piccard's<sup>1</sup> haben die empirische Formel und die Moleculargrösse des Cantharidins ( $C_{10}H_{12}O_4$ ) kennen gelehrt. Beim Erhitzen mit Phosphorpentasulfid liefert dasselbe glatt Orthoxylol, beim Destilliren mit Natronkalk in der Hauptsache, neben Orthoxylol, Cantharen.

Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure führt zur Umlagerung in ein Isomeres, die Cantharsäure, welche noch leichter die oben angeführten Zersetzungen erleidet. Beide Substanzen werden auch schon durch Wasser unter Druck bei  $300^\circ$  in Kohlensäure und Cantharen gespalten.

Das Cantharen konnte Piccard durch Oxydation in Orthotoluylsäure und weiterhin in Orthophtalsäure überführen und durch seine Eigenschaften als Orthodihydroxylol charakterisiren.

Aus diesen Beobachtungen geht hervor, dass dem Cantharidin ein hydrirter Benzolkern mit Orthosubstituenten zu Grunde liegt.

Mit der Rolle der Sauerstoffatome im Moleküle unserer Substanz haben sich Homolka, Anderlini und Spiegel beschäftigt.

Homolka<sup>2</sup> erklärt das Cantharidin für das Anhydrid einer nicht isolirbaren Dicarbonsäure, der Cantharidinsäure  $C_8H_{12}O(COOH)_2$ , deren Silbersalz  $Ag_2C_{10}H_{12}O_5 + H_2O$  er analysirte und in einen Methylester  $C_8H_{12}O(COOCH_3)_2$  vom Schmelzpunkte  $91^\circ$  verwandeln konnte.

Das vierte Sauerstoffatom fühlte er sich berechtigt, als einer Ketongruppe inhärent anzunehmen, nachdem es ihm gelungen war, das Cantharidin wie die Cantharsäure unter Wasseraustritt mit Hydroxylamin zu condensiren.

Anderlini<sup>3</sup> und Spiegel<sup>4</sup> haben danach ausführlich die analogen Phenylhydrazinverbindungen beschrieben.

Cantharsäure wird durch Dimethylanilin unter Vermittlung von Chlorzink zur Leukobasis eines grünen Farbstoffes condensirt.

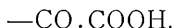
<sup>1</sup> B. 10, 1504; B. 11, 2122; B. 12, 577; B. 19, 1404.

<sup>2</sup> B. 19, 1082.

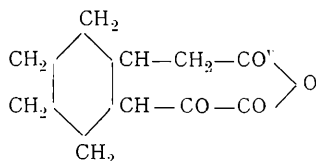
<sup>3</sup> B. 23, 485; Gazz. ch. it., 19, 455; Gazz. ch. it., 23, [1], 123.

<sup>4</sup> B. 25, 1468; 2956; B. 26, 140.

Homolka, welcher diese Reaction als für  $\alpha$ -Ketonsäuren charakteristisch aufgefunden hatte,<sup>1</sup> deducirt daraus für die beiden Isomeren das Vorliegen der Gruppe



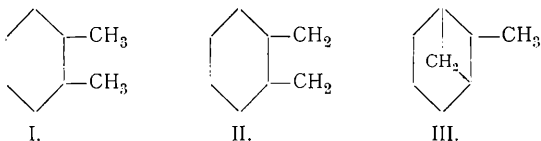
Aus der Passivität des Cantharidins gegen rauchende Salpetersäure schliesst dann weiter Spiegel auf das Vorhandensein eines vollständig hydrirten Kernes und stellt die gegenwärtig geltende Constitutionsformel:



für das Cantharidin auf. \_\_\_\_\_

Was nun zunächst das Vorliegen eines vollkommen hydrirten Kernes anbelangt, so erscheint dasselbe — ausser durch die Versuche Spiegel's — namentlich dadurch sichergestellt, dass sich die Substanz, selbst beim Kochen, gegen Soda-Permanganatlösung beständig erweist.

In diesen Kern müssen in Orthostellung zwei Seitenketten eingreifen, welche bei der Abspaltung von zwei Molekülen Kohlensäure den Rest glatt in Orthodihydroxyol, oder ein Isomeres desselben verwandeln, welches bei der Oxydation Orthotoluylsäure liefern kann, nach einer der Typen:

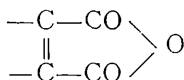


Schon dieser ersten Forderung dürfte die Formel von Spiegel nicht genügen.

Aber auch gegen alle anderen Postulate dieses Configurationsbildes: die Anhydrid- und Ketonnatur des Cantharidins haben sich gewichtige Bedenken erhoben, wie aus den nachstehend beschriebenen Versuchen zu ersehen ist.

### Einwirkung von Kali auf das Cantharidin.

Was die von allen Autoren übereinstimmend gemachte Annahme anbelangt, dass das Cantharidin als Anhydrid einer Dicarbonsäure anzusprechen sei, so basirt dieselbe auf der Beobachtung, dass sich die Substanz mit ausgesprochener Langsamkeit in kochendem Alkali löst und unter Aufnahme eines Atoms Sauerstoff Salze einer zweibasischen Säure, der Cantharidinsäure, liefert, welche letztere indess bei allen Versuchen zu ihrer Isolirung wieder in das Anhydrid übergeht. Wenn diese Auffassung richtig wäre, so böte das Cantharidin das einzige Beispiel einer gesättigten Dicarbonsäure, deren Hydratform nicht existenzfähig wäre. Eine derartige Beständigkeit des Anhydridringes ist ja überhaupt nur sehr selten, und anscheinend nur bei Säuren vom Typus:



beobachtet worden, wie beispielsweise der Pyrocinchonsäure und der Xeronsäure.

Zur Entscheidung dieser Frage führt nun folgender, einfacher Weg.

Die Schwerlöslichkeit des Cantharidins ist hauptsächlich dadurch bedingt, dass es von der wässerigen Lauge nicht benetzt wird.

Übergießt man daher feingeriebenes Cantharidin mit Alkohol und fügt nun Lauge zu, so wird die Substanz schon in der Kälte leicht in Lösung gebracht.

Verwendet man dazu sorgfältig neutralisirten Methylalkohol, so wird beim Titriren, unter Verwendung von Phenolphthaleïn als Indicator, genau die einem Wasserstoffatom entsprechende Kalimenge neutralisirt.

0·4346 g aus Xylol krystallisirten und bei 120° getrockneten Cantharidins verbrauchten zur Rothfärbung des Indicators 0·130 g KOH. Es wurde 1/2-normale Lauge verwendet.

In 100 Theilen:

	Berechnet	Gefunden
KOH	28·6	29·1

0·361 g im Vacuum sublimirten Cantharidins mit  $\frac{1}{10}$ -normaler Natronlauge titirt neutralisirten 0·0716 g NaOH.

0·5798 g aus Alkohol gereinigter, bei 110° getrockneter Substanz verbrauchten 0·1141 g NaOH ( $\frac{1}{10}$ -normale Lauge).

In 100 Theilen:

	Berechnet	Gefunden	
		I	II
NaOH	20·4	19·83	19·67

Aus diesen Bestimmungen berechnet sich für eine einbasische Säure das Moleculargewicht im Mittel mit

$$M = 199$$

während der Formel  $C_9H_{11}O_2COOH$

$$M = 196$$

entspricht.

Dass das so nachweisbare typische Wasserstoffatom factisch einer Carboxylgruppe angehört, erscheint im Hinblicke darauf, dass das Cantharidin als vollkommen hydrirte Substanz kein phenolisches Hydroxyl enthalten kann, als zweifellos sichergestellt.

Durch diese Resultate ist also das Vorhandensein einer freien Carboxylgruppe im Cantharidin erwiesen und es erübrigt nur noch, die Functionen der beiden anderen Sauerstoffatome zu ermitteln.

Zu diesem Zwecke wurden Versuche angestellt, Alkylgruppen in das Molekül einzuführen.

### Esterification des Cantharidins.

Nachdem ein vorläufiger Versuch mit Salzsäure und Alkohol resultatlos geblieben war, wurde die Substanz mit Methylalkohol, Kali und Jodmethyl eine Stunde lang auf 100° erhitzt. Der Druck betrug 4—6 Atmosphären. Das Reactionsproduct wurde auf dem Wasserbade zur Trockene gebracht, mit Äther aufgenommen und mit Natriumhyposulfitlösung entfärbt. Nach dem Verdunsten des Lösungsmittels hinterblieb ein Öl, das bald erstarrte und nach dem Abpressen in wenig Chloroform gelöst wurde.

Nach dem Filtriren von etwas ungelöst zurückbleibendem Cantharidin wurde die Lösung der langsamen Verdunstung überlassen.

### Dimethylcantharidin.

Es schieden sich grosse, farblose, glänzende Krystalle aus, deren Schmelzpunkt  $81-82^\circ$  durch nochmaliges Umkrystallisiren aus Äther nicht alterirt wurde. Herr Privatdocent Dr. K. Redlich in Leoben hatte die Freundlichkeit, diese Krystalle zu untersuchen, wofür ich ihm meinen besten Dank abstatte.

Die betreffenden Daten lauten:

»Krystallsystem: rhombisch.

$$a \ b \ c = 0.62482 \ 1: 2.61226.$$

Beobachtete Formen:  $m$  (111),  $c$  (001),  $b$  (010),  $d$  (308),  $f$  (058).

Buchstaben	Indices	Gemessen	Berechnet
	(1 $\bar{1}$ 1) (111)	61° 25'	
$m_1$	(111) ( $\bar{1}$ 11)	109 38	
$d \ d_1$	(308) ( $\bar{3}$ 08)	113 42	
$d$	(308) (001)	56 51	56° 46'
$d_1$	( $\bar{3}$ 08) (001)	56 51	
$m_2$	(1 $\bar{1}$ $\bar{1}$ ) (11 $\bar{1}$ )	61 30	
$b : f$	(010) (058)	13 27	13° 27' 20"
$d$	(308) (00 $\bar{1}$ )	123 9	

Die mit \* bezeichneten Flächen wurden zur Berechnung der Axenverhältnisse verwendet. Die Krystalle haben dadurch, dass der untere Theil der Pyramide nur rudimentär ausgebildet ist, scheinbar hemimorphe Gestalt. Sie sind wenig verzerrt. Da die Substanz in Wasser unlöslich ist, so bleiben die Signale, welche auf den hell glänzenden Flächen an und für sich gute sind, gleichmässig schön erhalten.

Vollkommene Spaltbarkeit nach (001), unvollkommene nach (010).

Die Ebene der optischen Axen ist parallel (010).

Die erste Mittellinie ist positiv  $a = c$ ,  $b = b$ ,  $c = a$ .

Der scheinbare Winkel der optischen Axen beträgt  $64^\circ$

Die Ausbeute beträgt 90—93 % an diesem, wie die Analyse erwies, bereits vollkommen reinen Producte.

0·2102 g, im Vacuum getrocknet, gaben 0·4576 g Kohlensäure und 0·1424 g Wasser.

In 100 Theilen:

	Berechnet für $C_8H_{12}(COOCH_3)_2$	Gefunden
C	59·50	59·37
H.	7·44	7·52

Das Vorhandensein zweier Methoxylgruppen wurde nach Zeisel constatirt.

I. 0·215 g gaben 0·4126 g Jodsilber.

II. 0·2872 g gaben 0·5542 g Jodsilber.

In 100 Theilen:

	Berechnet	Gefunden	
		I.	II.
2 CH <sub>3</sub>	12·39	12·24	12·31

Die zweite Bestimmung wurde mit einem durch Destillation gereinigten Präparate vorgenommen. Das Dimethylcantharidin lässt sich nämlich bei Atmosphärendruck unzersetzt destilliren, wobei der Siedepunkt selbst bei der Verarbeitung grösserer Substanzmengen constant zwischen 296 und 298° C. (uncorr.) liegt. In der Vorlage erstarrt der Ester sofort zu einer farblosen Krystallmasse vom Schmelzpunkt 82°

Der Körper ist leicht löslich in Äther, Methyl- und Äthylalkohol, Benzol, Chloroform und Pyridin, ziemlich leicht auch in siedendem Wasser.

Gegen alkoholisches Ammoniak ist der Körper sehr resistent und wird auch bei kurzem Kochen mit verdünnten Säuren nicht angegriffen.

Concentrirte Salzsäure indess, sowie wässerige oder alkoholische Lauge bewirken leicht vollständige Verseifung.

Cantharidin, mit der für eine Carboxylgruppe berechneten Menge Kali versetzt, gibt bei der Esterification ungefähr gleiche Mengen Dimethylester und Cantharidin, aber keinen Monoester.

Die beschriebenen Ergebnisse der Esterification lassen nun zweierlei Deutung zu.

Während die Anwesenheit einer Carboxylgruppe durch die Titration erwiesen ist, kann das zweite Alkyl entweder auch den Wasserstoff einer COOH-Gruppe vertreten, oder ein alkoholisches Hydroxyl verestern. In letzterem Falle würde das vierte Sauerstoffatom des Cantharidins einer Ketongruppe angehören können, und damit wären Oxim und Hydrazonbildung leicht erklärlich.

Das Vorliegen einer Hydroxylgruppe würde indessen auch bedingen, dass das Cantharidin der Acetylierung zugänglich wäre.

Es gelingt aber weder mittelst der Methode von Liebermann und Hörmann, noch durch Benzoyliren in alkalischer Lösung das entsprechende Acylderivat darzustellen.

Während nun gelegentlich Hydroxylgruppen, namentlich wenn sie sich in Orthostellung zu Carbonyl befinden, nur durch Acetylierung, aber nicht durch Alkylierung nachweisbar sind, ist der umgekehrte Fall unbekannt und erscheint hier umsomehr ausgeschlossen, als die Tendenz zur Bildung eines Diäthers selbst bei Anwendung ungenügender Kalimengen und bei stark wasserhaltiger Lösung vorhanden ist.

Es erübrigt also nur, anzunehmen, dass auch die zweite Methylgruppe des Esters an Carboxyl gebunden ist.

Im Cantharidin selbst müssen sich daher die entsprechenden Sauerstoffatome in Form einer Lactongruppe vorfinden, welche sich im Momente der Esterbildung aufspaltet.

Die hierbei entstehende alkoholische Hydroxylgruppe kann entweder an einem secundären oder tertiären Kohlenstoffatome haften.

In ersterem Falle muss dieselbe unbedingt durch Acylierung nachweisbar sein.

Ich habe daher das Dimethylcantharidin sowohl mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat zu acetyliren, als auch in Pyridin- oder Natriumacetatlösung zu benzoyliren versucht, indess vergeblich.



Das Hydroxyl des Cantharidindimethylesters muss sich also in einer Bindungsform befinden, wie sie im Amylenhydrat oder Campherpinakon anzunehmen ist, welche beide Substanzen ebenfalls nicht acylirbar sind,<sup>1</sup> oder wie sie im Terebinsäureäther vorliegt, dessen Acetylderivat schon durch feuchte Luft zersetzt wird.

Immerhin sind auch positive Anhaltspunkte für das Vorhandensein der Hydroxylgruppe vorhanden, so die Thatsache, dass der Ester in Wasser ziemlich leicht löslich ist, während die Stammsubstanz sich als nahezu unlöslich erweist. Weiter unten wird auch von dem Acetylderivat eines Cantharidinabkömmlings zu sprechen sein, dessen Säurerest offenbar den tertiären Hydroxylwasserstoff substituiert.

Das Cantharidin enthält also neben der freien Carboxylgruppe eine Lactongruppe, deren Brückensauerstoff an ein tertiäres Kohlenstoffatom gebunden ist.

Auf Grund dieser These muss natürlich auch das Vorhandensein einer Ketongruppe in unserer Substanz negiert werden.

Dem widerstreiten nun scheinbar die Angaben Homolka's, Anderlini's und Spiegel's, welche durch die typischen Ketonreactionen eine Carboxylgruppe nachgewiesen zu haben glauben.

Was nun zunächst die Beobachtung Homolka's anbelangt, dass sich Cantharsäure mittelst Chlorzink mit Dimethylanilin zu einem grünen Farbstoff condensiren lässt, so berechtigt diese Reaction allein nicht dazu, im Cantharidin eine  $\alpha$ -Ketongruppe anzunehmen. Denn abgesehen davon, dass man aus dem Verhalten der Cantharsäure in diesem Falle nicht auf ihr Isomeres schliessen darf, ist diese Condensationserscheinung nicht nur, wie Homolka meinte, bei  $\alpha$ -Ketonsäuren beobachtet worden, ist vielmehr vielen Anhydriden, Lactonen und Dicarbonsäuren mit orthoständigen Carboxylgruppen eigenthümlich, wie dem Phtalsäureanhydrid und der Pyrensäure.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Beckmann, Ann., 292, 1.

<sup>2</sup> Bamberger und Philip, B. 19, 1998.

Über die

### Einwirkung von Phenylhydrazin

auf das Cantharidin ist viel gearbeitet worden.

Nach Spiegel entstehen dabei drei Körper:

das »Hydrazon«  $C_{10}H_{12}O_3N_2HC_6H_5$ ,

ein »Hydrazonhydrat«  $C_9H_{12}O_3C(OH)NHNHC_6H_5$

und endlich das »Hydrazid«  $C_8H_{12}O \cdot COOH \cdot CON_2H_2C_6H_5$ .

Das »Cantharidinphenylhydrazon« hat auch Anderlini erhalten. Es entsteht bei zweistündigem Erhitzen von Cantharidin mit der vierfachen Menge Phenylhydrazin und zwei Theilen 50% iger Essigsäure auf 135—140°. Es schmilzt bei 237 bis 238° C. und ist schwer löslich in Alkohol und Benzol, leicht in Aceton, aus welchem es in 2—3 *mm* langen, farblosen, glänzenden Krystallen erhältlich ist. Es ist vollkommen unlöslich in Wasser und Alkalien.

In den Mutterlaugen von der »Hydrazon«-Darstellung findet sich das »Hydrazonhydrat«, welches als Hauptproduct entsteht, wenn man 2 Theile Cantharidin mit einer Lösung von 3 Theilen salzsaurem Phenylhydrazin und 4·5 Theilen Natriumacetat in 30 Theilen Wasser eine Viertelstunde im Wasserbade erwärmt. Die Substanz schmilzt bei 194°. Beim Trocknen über 105° geht sie unter Wasserverlust in das »Hydrazon« über.

Das »Cantharidinsäurephenylhydrazid« endlich entsteht beim Stehen der Mischung der Componenten bei Zimmer-temperatur. Durch Erwärmen, sowie durch die Einwirkung von Säuren oder Alkalien zerfällt es, wird sogar schon beim Stehen an der Luft zersetzt. Es lässt sich nicht umkrystallisiren und konnte überhaupt nicht rein erhalten werden.

Offenbar ist der Körper als cantharidinsaures Phenylhydrazin aufzufassen.

Wären die Beobachtungen Anderlini's und Spiegel's richtig interpretirt, so müsste wohl auch im Dimethylcantharidin die Ketongruppe noch erhalten sein, dasselbe also unter ähnlichen Bedingungen wie die Stammsubstanz mit der Hydrazinbase reagiren.

Aus dem Ester lässt sich aber auf keinerlei Weise ein Hydrazon gewinnen.

Bei Wasserbadtemperatur erfolgt überhaupt keine Einwirkung, während beim Erhitzen der Substanz mit Phenylhydrazin auf höhere Temperatur Verseifung eintritt, unter Bildung des Anderlini-Spiegel'schen »Hydrazons«.

Zur Darstellung dieses Körpers verfährt man zweckmässig folgendermassen:

Gleiche Gewichtstheile der Componenten werden in einem Rundkölbchen eine Stunde lang auf 200—220° erhitzt. Die ursprünglich je nach der Reinheit des angewandten Phenylhydrazins mehr oder weniger gefärbte Schmelze wird dabei zusehends lichter und schliesslich nahezu farblos.

Man lässt erkalten und versetzt mit der fünffachen Menge Äther. Das ausfallende, schwere, weisse Krystallpulver wird abgesaugt und mit Äther und Alkohol gewaschen.

Zur Reinigung wird es zweimal aus Aceton-Methylalkohol umkrystallisirt.

Es besitzt dann den constanten Schmelzpunkt 236—238° und bildet kleine glänzende Krystalle. Eine Methoxylbestimmung lieferte ein absolut negatives Resultat.

Die Analysen ergaben:

- I. 0·2158 g bei 120° getrocknet — wobei die Substanz nichts an Gewicht verlor — gaben 0·5304 g CO<sub>2</sub> und 0·1224 g H<sub>2</sub>O.
- II. 0·2320 g gaben 0·5692 g Kohlensäure und 0·1330 g H<sub>2</sub>O.
- III. 0·2522 g lieferten 22·6 cm<sup>3</sup> feuchten Stickstoff bei  $t = 22^\circ$  und  $b = 745$  mm.

In 100 Theilen:

	Berechnet für	Gefunden		
	$C_{16}H_{18}N_2O_3$	I.	II.	III.
C	67 13	67·03	66·91	—
H.	6·29	6·30	6·36	—
N	9·79	—	—	10·0

Die Substanz war nach Schmelzpunkt, Analyse und Löslichkeitsverhältnissen vollkommen identisch mit dem Körper von Anderlini und Spiegel.

Herr Friedrich Focke, dem ich hiefür herzlichst danke, hat überdies meine durch langsames Krystallisirenlassen aus Aceton erhaltenen Krystalle untersucht und vollkommene Über-

einstimmung mit den von G. B. Negri<sup>1</sup> für das Anderlini'sche Product erhaltenen Werthen constatiren können.

Für die Winkel (110) ( $\bar{1}\bar{1}0$ ) und (110) (130), deren berechnete Werthe  $76^{\circ} 12'$  und  $42^{\circ} 33'$  sind, ergaben die Messungen Focke's  $75^{\circ} 20'$  und  $42^{\circ} 15'$ , während Negri  $75^{\circ} 30'$  und  $43^{\circ} 2'$  gefunden hatte.

Für die folgenden Versuche, welche entscheiden sollten, ob der Körper als Hydrazon oder Hydrazid aufzufassen sei, wurden Präparate aus Cantharidin und aus dem Ester parallel verwendet. In concentrirter Schwefelsäure gelöst und mit einer Spur eines Oxydationsmittels (Eisenchlorid, Chromsäure) versetzt, zeigten die beiden Präparate auch in sehr grosser Verdünnung sehr schön die Bülow'sche Reaction der Säurehydrazide: eine bleibende, dunkel weinrothe Färbung.

Noch entscheidender ist das Verhalten der Substanz gegen Fehling'sche Lösung. Da der Körper in letzterer völlig unlöslich ist und daher nur sehr langsam angegriffen wird, wurde er in alkoholischer Solution untersucht.

Beim Kochen tritt sofort Reduction des Kupfersalzes und Abspaltung von Stickstoff ein. Zur quantitativen Bestimmung des Letzteren ist das Strache'sche Verfahren nicht sonderlich geeignet. Sehr gute Resultate erhält man hingegen auf folgende Weise:

In einem Kolben von  $\frac{1}{2}$  l Inhalt wird eine Mischung von  $100\text{ cm}^3$  Fehling'scher Lösung und  $150\text{ cm}^3$  Alkohol zum Sieden erhitzt. Um ein Stossen der Flüssigkeit zu verhindern, gibt man noch einige Porzellanschrote in das Siedegefäss.

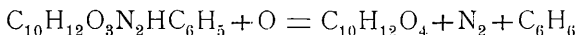
Der Kolben ist durch einen doppelt durchbohrten Kautschukstopfen einerseits mit einem schräg gestellten Kühler luftdicht verbunden, während die zweite Bohrung in einem oben offenen Substanzröhrchen das feingepulverte Untersuchungsobject trägt. Über dem Röhrchen steckt in der Bohrung ein Glasstab von gleichem Kaliber.

Wenn sich im Kühlrohr ein constanter Siedering gebildet hat, verbindet man das Kühlerende mit einem verticalstehenden, unten umgebogenen Glasrohre, dessen kurzer Schenkel unter Wasser mündet.

<sup>1</sup> Acad. dei Lincei Rend. [4], 6a, 215.

Sobald keine Luftblasen mehr ausgetrieben werden, wird ein mit Wasser gefülltes Messrohr übergestülpt.

Nun drückt man den Glasstab so weit im Stopfen herab, dass das Substanzröhrchen herabfällt. Die Reaction beginnt sofort, und nach der Gleichung:



wird sämmtlicher Stickstoff ausgetrieben und verdrängt in der Messröhre das gleiche Volumen Wasser.

Nach kurzem Kochen ist die Bestimmung zu Ende.

0·4210 g eines Präparates aus Cantharidin gaben 39·9  $cm^3$  Stickstoff bei 21° C. und  $b = 740 \text{ mm}$ .

0·4030 g einer aus Dimethylcantharidin dargestellten Probe lieferten 35·8  $cm^3$  Stickstoff bei 20° C. und  $b = 742 \text{ mm}$ .

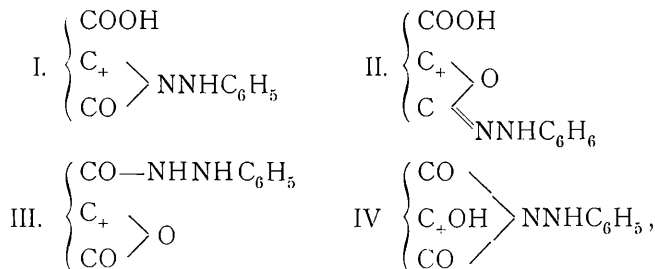
In 100 Theilen:

	Berechnet	Gefunden	
		I.	II.
N	9·79	10·5	9·9

Demnach ist das »Hydrazon« von Anderlini und Spiegel in Wahrheit ein Hydrazid.

Die grosse Beständigkeit der Substanz gegen Alkalien und Säuren findet ihr Analogon im Verhalten anderer Hydrazide von Oxyssäuren, wie der Phenylglycolsäure und der  $\alpha$ -Oxyisobuttersäure. Die nähere Constitutionsbestimmung des Hydrazids gelingt auf Grund folgender Betrachtungen.

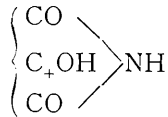
Zunächst sind folgende vier Configurationsmöglichkeiten vorhanden:



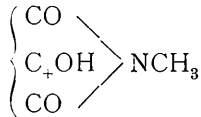
wobei unter C ein tertiäres Kohlenstoffatom verstanden werden soll.

Die beiden ersten Formeln sind auszuschliessen, weil die in Alkohol gelöste Substanz nach dem Versetzen mit Phenolphthaleïn schon durch den ersten Tropfen  $\frac{1}{10}$  normaler Kalilauge Rothfärbung erleidet, sonach kein freies Carboxyl enthalten kann.

Nun liefert das Cantharidin beim Erhitzen mit alkoholischem Ammoniak auf  $160^\circ$  ein Imid, welches nur die Formel:

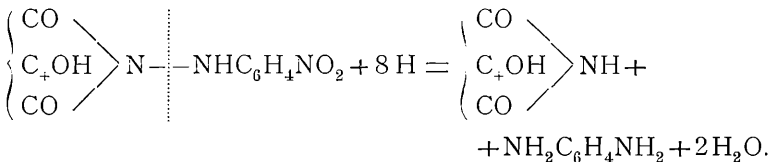


besitzen kann, weil es beim Behandeln mit Kali und Jodmethyl in denselben stickstoffalkylirten Körper



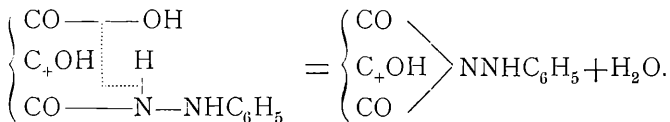
verwandelt wird, welchen man durch Erhitzen von Methylamin mit Cantharidin erhält.

Dasselbe Imid wird nun aber auch erhalten, wenn man das Hydrazid nitriert und das so erhaltene Product mit salzsaurem Zinnchlorür oder Zinkstaub und Essigsäure reducirt.



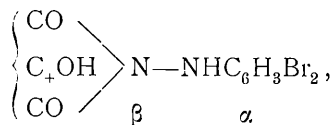
Mithin ist das Hydrazid nach der Formel IV constituirt. Das »Hydrazonhydrat« Spiegel's ist als Hydrazid der aufgesprengten Lactongruppe aufzufassen.

Es löst sich leicht unter Salzbildung in Kali auf und wird beim Erhitzen über  $105^\circ$  unter Verlust eines Moleküls Wasser in das normale Hydrazid verwandelt:

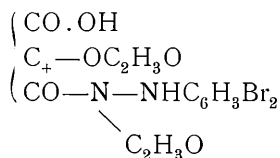


Während weder das Carboxylhydrazid noch das Hydrazid der Lactongruppe acetylierbar sind, wird aus dem Letzteren durch Brom und siedenden Eisessig ein Dibromdiacetylderivat gebildet.

Unter denselben Umständen liefert das Carboxylhydrazid ausschliesslich den Körper:



der α-Wasserstoff des Hydrazins scheint also unter diesen Bedingungen nicht acetyliert zu werden, und das Derivat des Lactonhydrazids ist als



aufzufassen.

### Cantharidin und Hydroxylamin.

Der letzte Anhaltspunkt endlich für die Annahme eines Ketonwasserstoffs im Cantharidin ist die Darstellbarkeit eines Condensationsproductes mit Hydroxylamin.

Die Substanz ist eine einbasische Säure, und dementsprechend fand Homolka, dass sie ein Silbersalz  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{NAg}$  und einen Monomethyläther gibt, und versuchte vergeblich, eine Dicarbonsäure derselben darzustellen.

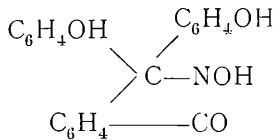
Für ein Cantharidinoxim ist aber Bibasicität ein unabweisliches Postulat.

Es ist daher das Einwirkungsproduct von Hydroxylamin auf das Cantharidin als Oximid anzusprechen.

Nun sind zwar im Allgemeinen Lactone nicht zur Oximidbildung befähigt, in Fällen aber, wo die betreffende Substanz noch kalilöslich ist, beziehungsweise Hydroxylgruppen enthält, kann es zur Bildung eines Pseudoxims kommen.

So ist das sogenannte Phenolphthaleinoxim Friedländer's nach J. Herzig und H. Meyer<sup>1</sup> als ein Oximid

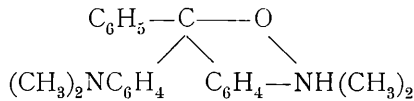
<sup>1</sup> M. 17, 429.



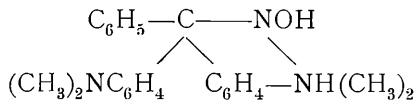
aufzufassen, welches bei der Reduction ein in Salzsäure unlösliches Imid gibt.

Die Reduction des Cantharidoximids ist mir vorläufig noch nicht gelungen.

Dass Brückensauerstoff mit Hydroxylamin reagiren kann, hat übrigens auch Weil<sup>1</sup> gefunden, welcher zeigte, dass die Farbbase des Malachitgrüns



ein Oxim von der Zusammensetzung



zu geben befähigt ist.

Nicht unerwähnt bleibe ferner das seltsame Verhalten des Pulegonoxims bei der Reduction, wobei ein bloß um ein Sauerstoffatom ärmerer Körper entsteht, welcher weder ein Platin-, noch Quecksilberdoppelsalz gibt und auch die Carbylamin- und Senfölsreaction nicht zeigt.<sup>2</sup>

Es sei hier beiläufig erwähnt, dass das Cantharidin auch mit Ammoniak sehr leicht reagirt. Das Product der Einwirkung bei Wasserbadtemperatur bildet schöne Krystalle vom Schmelzpunkt 194°. Es ist unzersetzt flüchtig, ziemlich leicht in heissem Wasser löslich und zeigt saure Eigenschaften. Das Studium dieser Reaction ist noch nicht abgeschlossen.

Fassen wir die oben beschriebenen Versuchsergebnisse zusammen, so finden wir Folgendes:

B. 28, 207

<sup>2</sup> Beckmann und Pleissner, Ann., 276, 12.



1. Das Cantharidin bietet die Kriterien einer vollkommen gesättigten Substanz. Conform den Angaben Piccard's und Spiegel's enthält es einen völlig hydrirten Benzolkern mit Orthosubstituenten.

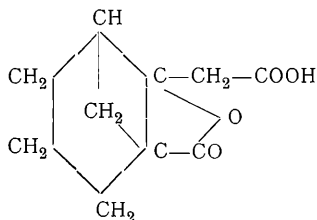
2. Es enthält eine freie Carboxylgruppe und einen Lactonring.

3. Dementsprechend liefert es einen Dimethylester.

4. Das Hydroxyl, welches durch Sprengung der Lactongruppe entsteht, ist an ein tertiäres Kohlenstoffatom gebunden.

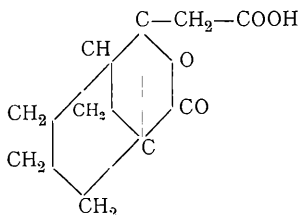
5. Das Cantharidin enthält keine Ketongruppe, die Derivate mit Phenylhydrazin und Hydroxylamin sind als Hydrazide, respective Oximide aufzufassen.

Diese Thatsachen, zusammen mit der Beobachtung Piccard's, dass das Cantharidin durch Kohlensäureabspaltung Orthodihydroxylol liefert, gestatten eine Constitutionsformel für unseren Körper aufzustellen, welche allen bekannten Reactionen desselben Rechnung trägt:

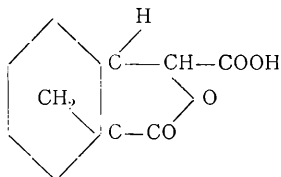


Das Cantharidin erscheint hiernach als  $\beta$ -Lacton und theilt mit den anderen bekannten derartigen Ringkörpern die Eigenthümlichkeit, leicht Kohlensäure abzuspalten.

Die immerhin auffallend grosse Beständigkeit dieses Vierer-ringes erklärt sich daraus, dass die Lactongruppe gleichzeitig an dem Aufbau eines Sechseringes theilnimmt:



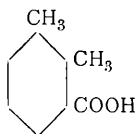
Durch Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure wird das Cantharidin in die isomere einbasische Cantharsäure verwandelt, deren Configuration durch das Schema:



auszudrücken sein wird.

Derartige Umlagerungen von Ringsystemen höherer in solche geringerer Spannung sind bekannt. So wird das Jodid des Cycloheptanols  $\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_5-\text{CHJ}$  in das dem Heptamethylen isomere Methylhexamethylen übergeführt.

Mit diesen Formeln steht auch in Einklang, dass beim Erhitzen von cantharsaurem Baryum eine Säure  $\text{C}_8\text{H}_9\text{COOH}$  gebildet wird, welche nach ihren Eigenschaften (Schmelzpunkt, Leichtflüchtigkeit mit Wasserdämpfen) als  $\alpha$ -Hemellithylsäure



aufgefasst werden muss.

Die 1, 3-Stellung für das Brückenmethylen endlich ist bedingt durch die von Piccard mit aller Schärfe erwiesene Thatsache, dass die Derivate des Cantharidins ausschliesslich der Orthoreihe angehören.

Ich hoffe, bald weiteres über diesen Gegenstand mittheilen zu können. Vor Allem soll die Configurationsbestimmung der Cantharsäure noch eingehender ausgeführt und ihre anscheinende Constitutionsanalogie mit der Cineolsäure<sup>1</sup> klargelegt werden.

<sup>1</sup> cf. Wallach, Ann. 258, 338.

# ZOBODAT - [www.zobodat.at](http://www.zobodat.at)

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Sitzungsberichte der Akademie der Wissenschaften mathematisch-naturwissenschaftliche Klasse](#)

Jahr/Year: 1897

Band/Volume: [106\\_2b](#)

Autor(en)/Author(s): Meyer Hans Leopold

Artikel/Article: [Über das Cantharidin. 389-406](#)