

229. Benno Homolka: Ueber das Cantharidin.

[I. Mittheilung.]

[Mittheilung aus dem chem. Labor. der k. Akademie der Wissensch. in München.]
(Eingegangen am 24. April.)

Das Cantharidin — bekanntlich der physiologisch wirksame Bestandtheil der spanischen Fliegen, sowie einiger Mylabris- und Meloarten — war in den letzten Jahrzehnten wiederholt Gegenstand chemischer Untersuchungen; die meisten derselben bezogen sich auf das Vorkommen, die Eigenschaften und Zusammensetzung des Körpers, so die Arbeiten von Robiquet und Thierry ¹⁾, Blum ²⁾, Warner ³⁾, Ferrer ⁴⁾, Marignac ⁵⁾, Fumozze ⁶⁾ und Lavini und Sobrero ⁷⁾, während Dragendorff und Masing ⁸⁾ die Salze der hypothetischen, aus dem Cantharidin durch Wasseraufnahme entstehenden Cantharidinsäure zum Gegenstande ihrer Untersuchungen wählten. Alle die genannten Forscher erkannten in dem Cantharidin eine gegen alle gebräuchlichen chemischen Reagentien ausserordentlich widerstandsfähige Substanz, zu deren Chemie sie aus diesem Grunde nichts wesentlich Neues beitrugen.

Im Jahre 1878 nahm Piccard die Untersuchung des Cantharidins wieder auf und veröffentlichte die Resultate seiner Arbeiten in einer Reihe von Abhandlungen in diesen Berichten ⁹⁾. Nachdem er zunächst die Richtigkeit der von den oben genannten Forschern auf Grund ihrer Analysen für das Cantharidin aufgestellten Formel $C_7H_6O_2$ bestätigte, zeigte er durch die Bestimmung der Dampfdichte des Cantharidins, dass diese Formel zu $C_{10}H_{12}O_4$ verdoppelt werden müsse.

Weiter lehrte Piccard die nahen Beziehungen des Cantharidins zum Orthoxylol kennen, indem er durch Destillation desselben mit Phosphorpentasulfid zu diesem Kohlenwasserstoffe gelangte. Endlich durch Einwirkung von Jodwasserstoff auf das Cantharidin erhielt er eine einbasische, dem Cantharidin isomere Säure, die Cantharsäure, und durch Destillation dieser mit Kalk einen eigenthümlichen, terpenartigen Kohlenwasserstoff C_8H_{12} , das Cantharen.

¹⁾ Ann. Chem. Pharm. 15, 315.

²⁾ Zeitschrift für Chemie 1865, 676.

³⁾ Jahresberichte 1857, 566.

⁴⁾ Jahresberichte 1860, 597.

⁵⁾ Jahresberichte 1850, 755.

⁶⁾ Pharm. Journ. IV (1873), 26.

⁷⁾ Journ. pharm. VII (1845), 468.

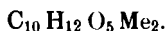
⁸⁾ Zeitschrift für Chemie 1867 (464), 1868 (308), 1872 (841).

⁹⁾ Diese Berichte X, 1504; XI, 2121; XII, 577.

Soweit reichte unsere Kenntniss des Cantharidins, als ich vor einem halben Jahre mit der Untersuchung desselben begann. Der mich bei meinen Versuchen leitende Hauptgedanke war, zunächst die Rolle der Sauerstoffatome im Cantharidin und in der Cantharsäure zu ergründen, wozu die Einwirkung von Hydroxylamin und Phenylhydrazin auf beide Körper ein bequemes Mittel bot.

I. Cantharidin und Cantharidinsäure.

Cantharidin löst sich in Alkalien bei anhaltendem Erhitzen auf; die Lösung enthält das entsprechende Alkalisalz der Cantharidinsäure von der Zusammensetzung



Die Cantharidinsäure entsteht demnach aus dem Cantharidin durch Aufnahme von einem Molekül Wasser; aus ihren Salzen durch Mineralsäuren in Freiheit gesetzt, soll sie nach Dragendorff und Masing sofort in Wasser und ihr Anhydrid, das Cantharidin, zerfallen. Diese letztere Angabe fand ich nur bedingungsweise richtig, nämlich dann, wenn man eine heisse Lösung von cantharidinsauerm Alkali ansäuert. Versetzt man hingegen eine verdünnte, kalte Lösung von cantharidinsauerm Alkali mit einer verdünnten Säure, so scheidet sich auch nach stundenlangem Stehen keine Spur von Cantharidin ab, wohl aber sofort, wenn man auf 60—70° erwärmt. Es scheint demnach, dass unter den genannten Bedingungen die freie Cantharidinsäure in ihrer wässerigen Lösung existirt; sie zu isoliren gelang jedoch nicht.

Salze der Cantharidinsäure. Zur Darstellung der Alkalisalze lösen Dragendorff und Masing das Cantharidin in der berechneten Menge Alkalilauge auf; ich empfehle zur Darstellung vollkommen reiner Alkalisalze die Umsetzung des cantharidinsaueren Silbers mit Bromkalium oder Bromnatrium in berechneten Mengen. Zur Darstellung des Silbersalzes löst man Cantharidin in überschüssiger, verdünnter Natronlauge auf, neutralisirt genau mit Salpetersäure und fällt mit Silbernitrat. Das im Vacuum getrocknete Silbersalz enthält 1 Molekül Krystallwasser. Eine Silberbestimmung ergab:

	Gefunden	Ber. für $C_{10}H_{12}O_5Ag_2 + H_2O$
Ag	48.77	48.88 pCt.

Cantharidinsäuredimethyläther. Derselbe wurde erhalten durch zweistündiges Erhitzen des bei 110° getrockneten Silbersalzes mit Jodmethyl im zugeschmolzenen Rohre auf 100°. Das Reactionsproduct wurde in Aether aufgenommen, die ätherische Lösung mit kohlen-sauerm Natron geschüttelt und hierauf der freiwilligen Verdunstung überlassen.

So gewonnen, stellt der Cantharidinsäuredimethyläther grosse, glänzende, flache Prismen dar, bei sehr langsamem Verdunsten der ätherischen Lösung bis zu 1 g Gewicht. Er schmilzt bei 91° , löst sich leicht in Alkohol und Holzgeist auf, leicht in kochendem Aether, wenig in kaltem; wenig in kaltem, ziemlich leicht in heissem Wasser. Beim Kochen mit wässriger oder alkoholischer Kalilauge wird er leicht vollständig verseift.

Eine Elementaranalyse ergab folgendes Resultat:

	Ber. für $C_{10}H_{12}O_3(OCH_3)_2$	Gefunden
C_{12}	144 59.5	59.2 pCt.
H_{18}	18 7.4	7.7 »
O_5	80 33.0	— »
	242 99.9.	

II. Einwirkung von Hydroxylamin auf Cantharidin.

Das Cantharidin vereinigt sich unter Wasseraustritt mit einem Molekül Hydroxylamin zu einem Oxim von der Zusammensetzung $C_{10}H_{12}O_3(N.OH)$, für welches ich den Namen Cantharidoxim vorschlage. Zu seiner Darstellung verfährt man zweckmässig nach einer von den beiden folgenden Methoden:

1. Ein Molekül Cantharidin wird mit etwas mehr als der berechneten Menge salzsauren Hydroxylamins und 10 Theilen Alkohol im zugeschmolzenen Rohr 8—10 Stunden auf $160-180^{\circ}$ erhitzt. Man verdampft hierauf auf dem Wasserbade zur Trockne, löst den Rückstand in etwa 20 Theilen Wasser auf und schüttelt wiederholt mit Aether aus. Beim freiwilligen Verdunsten der ätherischen Lösung hinterbleibt das Cantharidoxim in prachtvollen, sternförmig angeordneten, langen Nadeln. Nach einmaligem Umkrystallisiren aus Aether oder Wasser ist es vollkommen analysenrein.

2. Eine Lösung von cantharidinsaurem Natron wird mit einem Ueberschuss von salzsaurem Hydroxylamin und der entsprechenden Menge kohlensauren Natrons versetzt und 24 Stunden bei einer Temperatur von $30-40^{\circ}$ stehen gelassen. Man säuert nun mit verdünnter Schwefelsäure schwach an, erhitzt einige Minuten zum Kochen (um etwa noch vorhandene unveränderte Cantharidinsäure in Cantharidin zu verwandeln), filtrirt nach dem Erkalten von etwa abgeschiedenem Cantharidin ab und extrahirt wiederholt mit Aether. Beim Verdunsten der ätherischen Lösung erhält man das Cantharidoxim in der bei 1 beschriebenen Form.

Das Cantharidoxim ist sehr leicht löslich in Aether und Alkohol, leicht in warmem Wasser, wenig in kaltem. Aus der heissen, wässrigen Lösung krystallisirt es beim langsamen Erkalten in prachtvollen, diamantglänzenden, oft centimeterlangen Prismen. Es schmilzt bei 166° .

Mit mässig concentrirter Salzsäure im zugeschmolzenen Rohr einige Stunden auf 150° erhitzt, zerfällt das Cantharidoxim glatt in Cantharidin und Hydroxylamin.

Die Elementaranalysen des Cantharidoxims ergaben folgendes Resultat:

	Berechnet		Gefunden				pCt.
	für C ₁₀ H ₁₃ O ₄ N		I.	II.	III.	IV.	
C ₁₀	120	56.8	56.7	56.6	—	—	
H ₁₃	13	6.1	5.9	6.2	—	—	›
N	14	6.6	—	—	6.8	7.0	›
O ₄	64	30.3	—	—	—	—	›

Bei der unter 2. beschriebenen Einwirkung von freiem Hydroxylamin auf cantharidinsaures Natron erhält man zunächst das Natronsalz der Cantharidoximsäure; diese, durch eine Mineralsäure in Freiheit gesetzt, zerfällt sofort in Wasser und ihr Anhydrid, das Cantharidoxim. Es ist mir bisher nicht gelungen, die Cantharidoximsäure zu isoliren; auch bei der Behandlung ihres Bleisalzes mit Schwefelwasserstoff resultirt blos Cantharidoxim.

In verdünnter Natronlauge löst sich das Cantharidoxim unverändert auf; erwärmt man einige Zeit zum Kochen, so entsteht nicht das Natronsalz der Cantharidoximsäure, sondern es tritt eine weitergehende Umwandlung unter Ammoniakentwicklung ein.

Silberverbindung des Cantharidoxims.

Versetzt man eine Lösung von Cantharidoxim in der berechneten Menge Natronlauge (dargestellt durch Auflösen in überschüssiger Natronlauge und genaues Neutralisiren mit verdünnter Salpetersäure) mit Silbernitratlösung, so beginnt nach einigen Minuten die Silberverbindung des Cantharidoxims in prachtvollen, vierseitigen Prismen auszukrystallisiren. Man bringt dieselbe auf ein Filter, wäscht mit kaltem Wasser und trocknet im Vacuum.

Die Verbindung ergab bei der Analyse einen Silbergehalt, der auf die Zusammensetzung C₁₀H₁₂O₄N Ag stimmt:

	Berechnet	Gefunden
Ag	33.9	34.1 pCt.

Methyläther des Cantharidoxims.

Erhitzt man die eben beschriebene Silberverbindung des Cantharidoxims mit überschüssigem Jodmethyl im zugeschmolzenen Rohr zwei Stunden auf 100°, so erhält man einen Methyläther des Cantharidoxims, der aus seiner ätherischen Lösung in grossen, farblosen Prismen vom Schmelzpunkt 134° krystallisirt. In Alkohol und Aether

ist der Körper sehr leicht löslich, in kaltem Wasser schwer, in heissem leicht löslich.

Eine Stickstoffbestimmung ergab einen Procentgehalt, welcher mit dem für die Formel $C_{10}H_{12}O_4N(CH_3)$ berechneten übereinstimmt:

	Berechnet	Gefunden
N	6.2	6.0 pCt.

Mit verdünnter Salzsäure im Rohr auf 150° erhitzt, liefert der Körper Cantharidin.

III. Cantharsäure.

Piccard erhielt bei gemässiger Einwirkung von Jodwasserstoffsäure auf das Cantharidin eine mit diesem isomere, einbasische Säure, die er Cantharsäure nannte¹⁾. Ich kann Piccard's Angaben über die Darstellung und die Eigenschaften dieser Säure vollinhaltlich bestätigen; nur will ich im Folgenden eine etwas abgeänderte Darstellungsmethode derselben angeben, welche rascher und sicherer zu einer guten Ausbeute an reinem Product führt, als die von Piccard angegebene:

1 Theil möglichst fein vertheiltes Cantharidin — am besten aus der heissen Lösung von cantharidinsaurem Alkali mit Schwefelsäure gefällt — wird mit 4 Theilen Jodwasserstoffsäure vom specifischen Gewicht 1.96 im zugeschmolzenen Rohr $2\frac{1}{2}$ Stunde im kochenden Wasserbade erhitzt, wobei man von Zeit zu Zeit kräftig durchschüttelt. Hierauf verdünnt man den Röhreninhalt mit Wasser, übersättigt schwach mit Ammoniak und filtrirt von etwa unangegriffen gebliebenem Cantharidin und jodhaltigen Producten ab. Das Filtrat säuert man mit verdünnter Salzsäure schwach an und schüttelt kräftig um, wobei sich wenige Tropfen eines jodhaltigen Oeles an der Gefässwand absetzen; die abermals filtrirte Lösung wird nun auf $50-60^{\circ}$ erwärmt und mit einer wässrigen Lösung von 6 Theilen Bleiacetat versetzt. Man filtrirt nun vom ausgeschiedenen Jodblei ab, fällt den Ueberschuss des im Filtrat gelösten Bleies mit Schwefelwasserstoff und engt die vom Schwefelblei abfiltrirte Flüssigkeit auf dem Wasserbade bis auf ein kleines Volum ein, worauf beim Erkalten die Cantharsäure in grossen, vollkommen farblosen Prismen auskrystallisirt. Um die Säure vollkommen rein zu erhalten, braucht man sie nur bei 110° zu troeknen, hierauf mit Benzol (worin sie unlöslich ist) auszukochen und aus Wasser umzukrystallisiren. Die so gewonnene Cantharsäure zeigt alle von Piccard angegebenen Eigenschaften.

Das cantharsaure Silber erhält man durch Fällung des neutralen Ammoniaksalzes mit Silbernitrat als weissen, schweren Niederschlag.

¹⁾ Diese Berichte X, 1505; XI, 2121.

Das im Vacuum getrocknete Salz gab bei der Silberbestimmung folgendes Resultat:

Ber. für $C_{10}H_{11}O_4Ag$	Gefunden
Ag 35.6	35.8 pCt.

Cantharsäuremethyläther. Derselbe wird erhalten durch zweistündiges Erhitzen des cantharsauren Silbers mit Jodmethyl im Rohr auf 100° . Der Aether stellt eine farblose, schwach angenehm riechende Flüssigkeit dar; er siedet unter einem Druck von 50 mm bei etwa $210-220^{\circ}$.

IV. Einwirkung von Hydroxylamin auf Cantharsäure.

Die Cantharsäure vermag sich unter verschiedenen Bedingungen mit einem Molekül Hydroxylamin unter Wasseraustritt zu verbinden. Für die so entstehende Verbindung schlage ich den Namen Cantharoximsäure vor; zu ihrer Darstellung verfährt man auf folgende Weise:

Cantharsaures Natron wird in wässriger Lösung mit überschüssigem, salzsauren Hydroxylamin und der berechneten Menge Soda in einem verschlossenen Kölbchen 3—4 Tage auf etwa 80° erwärmt. Man säuert nun mit verdünnter Schwefelsäure an und extrahirt einige Mal mit Aether; nach dem Abdestilliren des Aethers hinterbleibt das Reactionsproduct in Form weisser Krystallkrusten, vermenget mit bald kleineren, bald grösseren Mengen eines öligen Körpers. Die Masse wird wiederholt zwischen Filtrirpapier abgepresst, hierauf in wenig heissem Wasser gelöst und langsam erkalten gelassen, wobei die Cantharoximsäure in farblosen, vierseitigen Blättchen auskrystallisirt. Dieselben werden auf ein Filter gebracht, mit einigen Tropfen eiskalten Wassers gewaschen und hierauf über Schwefelsäure getrocknet. Die Substanz schmilzt unscharf unter Zersetzung zwischen 175 und 180° .

Die Elementaranalyse der Cantharoximsäure ergab folgendes Resultat:

	Berechnet für $C_{10}H_{13}O_4N$		Gefunden	
C_{10}	120	56.8	56.5	— pCt.
H_{13}	13	6.1	6.2	— »
N	14	6.6	—	6.9 »
O_4	64	30.3	—	— »

Die Cantharoximsäure ist demnach isomer mit dem Cantharidoxim.

Mit Salzsäure im Rohr auf 150° erhitzt, regenerirt die Cantharoximsäure zum Theil Cantharsäure, nebenher entsteht jedoch ein öliges, nicht krystallisirendes Product von aldehydartigen Eigenschaften. Wegen Mangel an Material konnte dasselbe nicht näher untersucht werden.

V. Condensation von Cantharsäure mit Dimethylanilin.

Erhitzt man Cantharsäure mit überschüssigem Dimethylanilin und Chlorzink im Oelbade auf etwa 140—150°, so tritt Condensation unter Kohlensäureentwicklung und schwacher Grünfärbung der Masse ein. Nach Beendigung der Kohlensäureentwicklung versetzt man das Reactionsproduct mit verdünnter Natronlauge und destillirt das überschüssige Dimethylanilin im Wasserdampfstrom ab; nach dem Erkalten sättigt man die alkalische Lösung mit Kohlensäure und sammelt das ausgeschiedene Gemenge von Zinkcarbonat und dem basischen Reactionsproduct auf einem Filter, wäscht mit wenig Wasser und trocknet. Aus dem Filtrate kann man mit Aether noch bedeutende Mengen des Condensationsproductes gewinnen. Dem Gemenge von Zinkcarbonat und Condensationsproduct wird letzteres mit Aether entzogen; beim Abdestilliren des Aethers erhält man die Verbindung in Gestalt undeutlicher, schmutziggrün gefärbter Krystallmassen. Zur Reinigung löst man in verdünnter Schwefelsäure auf, entfärbt mit etwas Zinkstaub, fällt mit Natronlauge und krystallisirt aus Alkohol oder Benzol um.

Das so gewonnene Condensationsproduct stellt eine farblose, undeutlich krystallisirte Masse dar, zeigt basische Eigenschaften und färbt sich an der Luft grünlich. Beim Erhitzen zersetzt es sich unter Braunfärbung, ohne scharf zu schmelzen.

Versetzt man die ziemlich concentrirte salzsaure Lösung der Basis mit Platinchlorid, so scheidet sich ein Platindoppelsalz in kleinen, orange gelben, warzenförmigen Krystallen ab; eine Platinbestimmung in dem bei 100° getrockneten Salze ergab Zahlen, die annähernd auf die Formel $(C_{25}H_{32}ON_2)2HCl.PtCl_4$ stimmten.

Berechnet		Gefunden	
Pt	25.0	24.7	24.6 pCt.

Durch saure Oxydationsmittel wird die eben beschriebene Leukobase zu Farbstoffen oxydirt, wobei die auftretende Farbe abhängt von der Wahl des Oxydationsmittels. Oxydirt man bei gelinder Wärme mit Braunstein und verdünnter Schwefelsäure, so erhält man (nach Zusatz von essigsauerm Natron) eine rein grüne Färbung; oxydirt man hingegen mit Chloranil oder Arsensäure in salzsaurer Lösung, so resultirt ein schönes Violett mit prachtvoll violetter Fluorescenz.

Diese Abhängigkeit der Farbe von der Wahl des Oxydationsmittels ist bereits von O. Fischer und C. Schmidt¹⁾ beim Orthoamidoleukomalachitgrün beobachtet worden und hat jedenfalls hier wie bei der aus der Cantharsäure entstehenden Base, als einem Derivat

¹⁾ Diese Berichte XVII, 1893.

des Orthoxylols, ihren Grund in der Mitbetheiligung der orthosubstituierenden Gruppe an der Farbstoffbildung. .

Wegen der schwierigen Darstellbarkeit und Kostspieligkeit des Arbeitsmaterials konnte leider die eben beschriebene Base nicht eingehender untersucht werden.

Die im vorliegenden Falle beobachtete Condensation einer aromatischen Carbonsäure mit Dimethylanilin unter Kohlensäureabspaltung zu einer Leukobasis ist, wie ich vor einiger Zeit in einer kurzen Mittheilung in diesen Berichten gezeigt habe¹⁾, eine allgemeine Eigenschaft der α -Ketonsäuren, welche darin ihre natürliche Erklärung findet, dass die Gruppe



unter Kohlensäureabspaltung vorübergehend in die Aldehydgruppe ---COH übergeht, welche dann in der gewöhnlichen Weise unter Wasseraustritt sich mit 2 Molekülen Dimethylanilin condensirt.

Die bei der Einwirkung von Hydroxylamin einerseits und von Dimethylanilin andererseits auf die Cantharsäure gewonnenen Resultate berechtigen demnach, in derselben die Gruppe $\text{---CO---CO}_2\text{H}$ anzunehmen und, mit Berücksichtigung der Darstellungsweise der Cantharsäure aus dem Cantharidin, auch letzteres, resp. die Chantharidinsäure als eine α -Ketonsäure anzusprechen.

Die empirischen Formeln der Cantharidinsäure, $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_5$, und der Cantharsäure, $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$, lösen sich daher auf zu den erweiterten Formeln:



Von den 5 Sauerstoffatomen der Cantharidinsäure gehören somit 3 der Gruppe ---CO---COOH an; die Rolle der übrigbleibenden 2 bleibt vorderhand unaufgeklärt. Berücksichtigt man jedoch, dass die Cantharidinsäure durch Jodwasserstoff in eine einbasische Säure von gleicher Kohlenstoffatomzahl verwandelt wird, so ist klar, dass die zwei fraglichen Sauerstoffatome nicht einer Carboxylgruppe angehören können.

Die weitere Untersuchung des Cantharidins behalte ich mir vor.
München, im März 1886.

¹⁾ Diese Berichte XVIII, 987.