

322. F. Anderlini: Untersuchungen über das Cantharidin.

(Eingegangen am 13. Juni.)

I. Ueber einige Derivate des Cantharidinimids.

Vor einiger Zeit habe ich¹⁾ über einen Körper von der Formel $C_{10}H_{13}NO_3$ berichtet, welcher durch Einwirkung von Ammoniak auf das Cantharidin erhalten wurde. Die Versuche, welche ich in der vorliegenden Abhandlung beschreibe, beweisen, wie mir scheint, dass derselbe als Cantharidinimid $C_{10}H_{11}O_3NH$ zu betrachten ist.

Zunächst ist hervorzuheben, dass der Körper gegen Aetzalkalien und Aetzbaryt sehr widerstandsfähig ist und selbst beim längeren Kochen damit kein Ammoniak entwickelt.

Der Imidwasserstoff lässt sich darin leicht durch Alkoholradicale ersetzen und die Verbindungen, welche durch Einwirkung der Alkyljodide in Gegenwart von kohlensauren Alkalien entstehen, lassen sich auch durch Behandlung des Cantharidins mit den entsprechenden primären Aminbasen erhalten. Auf diese Weise wurden die substituirten Cantharidinimide, durch Erhitzen des Cantharidins, mit der entsprechenden Menge der Aminbasen in methyl- oder äthylalkoholischer Lösung auf 150—160° dargestellt. Ein Ueberschuss an Aminbasen ist auf das Endproduct der Reaction nicht von Einfluss.

Die substituirten Cantharidinimide sind schwache Basen, die sich mit Säuren nicht vereinigen lassen. Ich habe auch ein Acetylcantharidinimid dargestellt, welches schon durch Kochen mit Wasser oder Alkohol verseift wird.

Die ausgesprochenen physiologischen Eigenschaften des Cantharidins verschwinden grösstentheils bei der Ueberführung in die besprochenen Derivate.

Die krystallographische Untersuchung der letzteren verdanke ich der Freundlichkeit des Hrn. Dr. G. B. Negri, welcher die Güte gehabt hat, mir die in dieser Abhandlung enthaltenen Bestimmungen mitzutheilen.

1. Cantharidinmethylimid, $C_{10}H_{12}O_3N \cdot CH_3$.

Die Darstellung dieses Körpers ist jener des Cantharidinimids ganz entsprechend und wird durch Erhitzen des Cantharidins mit

¹⁾ Diese Berichte XXIII, 485. In jener Abhandlung habe ich angegeben, dass das Cantharidin beim Erhitzen mit Phenylhydrazin in 50procentiger Essigsäure mit dem Hydrazon auch eine andere Verbindung liefert, die ich bei der weiteren Untersuchung als Acetylphenylhydrazin erkannt habe. Dieser Körper entsteht somit auch beim Kochen von Phenylhydrazin mit verdünnter Essigsäure, was bis jetzt nicht beobachtet wurde.

etwas mehr als der berechneten Menge Methylamin in methylalkoholischer Lösung im Rohr auf 140—145° ausgeführt. Nach 5—6 Stunden ist die Einwirkung vollendet. Der Röhreninhalt wird auf dem Wasserbade eingedampft und der Rückstand aus Wasser wiederholt umkrystallisirt. Die dabei erhaltenen, langen, farblosen Nadeln schmelzen bei 125°. Durch langsame Verdunstung der alkoholischen Lösung lassen sich gut ausgebildete Krystalle erhalten, welche von Hrn. Dr. G. B. Negri näher untersucht wurden.

Krystallsystem: rhombisch.

$$a : b : c = 0.57497 : 1 : 0.74685.$$

Beobachtete Formen: (110), (010), (011).

Die Analyse bestätigt die oben angeführte Formel.

	Ber. für $C_{10}H_{14}O_3N$	Gefunden
C	63.15	63.13 pCt.
H	7.17	7.35 »

Der eben beschriebene Körper entsteht auch durch Erhitzen von Cantharidinimid mit einem Ueberschuss von Jodmethyl und der berechneten Menge kohlensaurem Natron in Gegenwart der 10—12fachen Menge Methylalkohol auf 100° im Rohr. Das Reactionsproduct wird nach Verdampfung des Lösungsmittels mit Aether aufgenommen und durch Krystallisation aus Wasser und Alkohol gereinigt. Es hat denselben Schmelzpunkt und dieselben Eigenschaften wie die mit Methylamin erhaltene Verbindung.

2. Cantharidinäthylimid, $C_{10}H_{12}O_3N \cdot C_2H_5$.

Diese Verbindung wurde ebenfalls sowohl direct aus Cantharidin als auch aus Cantharidinimid und Jodäthyl erhalten. Aus seiner alkoholischen Lösung setzt sich das Cantharidinäthylimid in schönen, farblosen Krystallen ab, die in den gewöhnlichen Lösungsmitteln leicht löslich sind und den Schmelzpunkt 105° besitzen.

	Ber. für $C_{10}H_{12}O_3N \cdot C_2H_5$	Gefunden
C	64.57	64.55 pCt.
H	7.62	7.74 »

Die Krystallprüfung ergab folgende Resultate:

Krystallsystem: rhombisch.

$$a : b : c = 0.52346 : 1 : 0.78677.$$

Beobachtete Formen: (010), (110), (101), (011).

3. Cantharidinamylimid, $C_{10}H_{12}O_3N \cdot C_5H_{11}$.

Diese Verbindung habe ich durch Einwirkung von Amyljodid auf Cantharidinimid dargestellt. Sie löst sich in Alkohol, Aether und Benzol und ist fast unlöslich in Wasser. Aus ihrer heissen alkoholi-

schen Lösung scheidet sie sich ölförmig aus und krystallisirt nur sehr langsam. Schmelzpunkt 46° .

Ber. für $C_{10}H_{12}O_3N \cdot C_5H_{11}$		Gefunden
C	67.96	68.00 pCt.
H	8.67	8.91 »

4. Cantharidinallylimid, $C_{10}H_{12}O_3N \cdot C_3H_5$.

Dieses Imid wurde durch Erwärmen von Cantharidin mit einer alkoholischen Allylaminlösung erhalten. Aus siedendem Wasser scheidet es sich beim Erkalten erst ölförmig ab. Die Krystalle schmelzen bei 80° .

Ber. für $C_{10}H_{12}O_3N \cdot C_3H_5$		Gefunden
C	66.38	66.03 pCt.
H	7.23	7.27 »

Hr. Dr. G. B. Negri hat ebenfalls die Krystalle dieser Substanz untersucht:

Krystallsystem: monosymmetrisch.

$$a : b : c = 0.28226 : 1 : 0.59433.$$

$$\beta = 67^{\circ} 35'.$$

Beobachtete Formen: (100), (010), (110), (011), ($\bar{1}12$), ($\bar{1}32$).

5. Cantharidinphenylimid, $C_{10}H_{12}O_3N \cdot C_6H_5$.

Wurde durch langes Kochen von Cantharidin mit Anilin in alkoholischer Lösung oder Erhitzen im Rohr auf 160° erhalten. Aus Alkohol umkrystallisirt, bildet die Verbindung grosse Krystalle, die bei 129° schmelzen.

Ber. für $C_{10}H_{12}O_3N \cdot C_6H_5$		Gefunden
C	70.84	70.70 pCt.
H	6.27	6.71 »

Durch langsame Verdunstung der alkoholischen Lösung erhält man grosse Krystallindividuen, die Hr. Dr. G. B. Negri näher studirt hat und folgende Resultate gab:

Krystallsystem: monosymmetrisch.

$$a : b : c = 2.7798 : 1 : 1.9818.$$

$$\beta = 89^{\circ} 40'.$$

Beobachtete Formen: (100), (001), ($\bar{1}01$), (110), (310), ($\bar{1}12$).

Spaltbarkeit nach (100).

Das Cantharidinphenylimid ist in Aether, Alkohol und Benzol leicht löslich, in Wasser dagegen unlöslich.

6. Cantharidin- α -naphtylimid, $C_{10}H_{12}O_3N \cdot C_{10}H_7$.

Zur Darstellung dieses Körpers kann man die bei den eigens erwähnten Methoden anwenden, es ist jedoch zweckmässiger, das Cantharidin mit α -Naphtylamin in Gegenwart von Alkohol im Rohr auf 160° zu erhitzen. Der Röhreninhalt bildet eine stark gefärbte, rothe Flüssigkeit, aus welcher sich grosse Krystalle abscheiden, die nach wiederholtem Umkrystallisiren unter Anwendung von Thierkohle bei 230 — 232° schmelzen.

Ber. für $C_{10}H_{12}O_3N \cdot C_{10}H_7$	Gefunden
C 74.76	74.74 pCt.
H 5.91	6.19 »

Das Imid ist unlöslich in Wasser, löst sich dagegen in den anderen gewöhnlichen Lösungsmitteln. Aus Aceton erhält man bei langsamer Verdunstung grosse glänzende Krystalle, welche Hr. Dr. Negri mit folgenden Resultaten krystallographisch untersucht hat:

Krystallsystem: monosymmetrisch.

$$a : b : c = 0.55814 : 1 : 1.75340$$

$$\beta = 83^\circ 59'$$

Beobachtete Formen:

(100), (010), (001), (120), (110), (011), ($\bar{1}04$), ($\bar{1}12$).

Zwillinge nach (100).

Ebene der optischen Axen normal auf (010).

7. Acetylcantharidinimid, $C_{10}H_{12}O_3N \cdot C_2H_3O$.

Wird durch Erhitzen des Cantharidinimids mit einem Ueberschuss von Essigsäureanhydrid auf 230° im Rohr, durch etwa 30 Stunden erhalten. Die Reaktionsmasse wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand wiederholt aus Benzol umkrystallisirt.

Ber. für $C_{10}H_{12}O_3N \cdot C_2H_3O$	Gefunden
C 60.75	60.38 pCt.
H 6.32	6.63 »

Es bildet farblose Krystalle, die in Aether, Alkohol und Benzol leicht löslich sind. Durch Kochen mit Wasser oder wasserhaltigem Alkohol wird die Acetylverbindung verseift.

II. Ueber eine neue Darstellungsmethode der Cantharsäure.

Durch Einwirkung von Jodwasserstoffsäure auf Cantharidin hat Picard ¹⁾ eine mit dem Cantharidin gleich zusammengesetzte einbasische Säure erhalten, die er Cantharsäure genannt hat. Die Dar-

¹⁾ Diese Berichte X, 1505.

stellungsmethode von Picard wurde von Homolka¹⁾ dadurch verändert, dass er die Jodwasserstoffsäure auf das Cantharidin unter Druck einwirken liess. Diese Säure bildet sich auch unter anderen Umständen und, wie ich gefunden habe, namentlich auch beim Behandeln des Cantharidins mit Chlorsulfonsäure.

Zur Verwandlung des Cantharidins in Cantharsäure löst man ersteres in der fünffachen Menge Chlorsulfonsäure und giesst nach etwa 4 Stunden die Lösung auf Eisstücke. Nach erfolgter Zersetzung der überschüssigen Sulfonsäure, wird die Flüssigkeit in der Hitze mit Baryumcarbonat abgesättigt und filtrirt. Nach Ausfällung des darin enthaltenen Baryts mit verdünnter Schwefelsäure, wird die Flüssigkeit eingedampft, wobei die Cantharsäure auskrystallisirt. Die Säure kann leicht durch Krystallisation unter Zusatz von Thierkohle rein erhalten werden. Der Schmelzpunkt der erhaltenen Verbindung lag bei 275°. Die Analyse des Silbersalzes, sowie die der freien Säure zeigen, dass auf diese Weise Cantharsäure gebildet wird.

Ber. für $C_{10}H_{12}O_4$	Gefunden
C 61.22	61.48 pCt.
H 6.12	6.21 »
Ber. für $C_{10}H_{11}AgO_4$	Gefunden
Ag 35.64	35.57 pCt.

Hr. Dr. G. B. Negri hat die krystallographische Bestimmung der Cantharsäure wiederholt und auch das nach Homolka dargestellte Oxim krystallographisch untersucht und gefunden:

1. Cantharsäure: Krystallsystem rhombisch.

$$a : b : c = 0.96218 : 1 : 0.68658.$$

Beobachtete Formen: (100), (010), (110), (111), (101).

2. Oxim: Krystallsystem monosymmetrisch.

$$a : b : c = 1.0772 : 1 : 1.2402; \beta = 87^{\circ}.01'.$$

Beobachtete Formen: (100), (101), (001), ($\bar{1}01$), (110), ($\bar{1}21$).

Die Cantharsäure wird von Ammoniak in ähnlicher Weise wie das Cantharidin in eine mit dem Cantharidinimid isomere Verbindung übergeführt, welche bei 187° schmilzt und von den gewöhnlichen Lösungsmitteln leicht aufgenommen wird.

Ber. für $C_{10}H_{13}NO_3$	Gefunden
C 61.53	61.34 pCt.
H 6.66	6.88 »
N 7.17	7.52 »

¹⁾ Diese Berichte XIX, 1086.

III. Isocantharidin und Isocantharidinsäure.

(In Gemeinschaft mit Hrn. Dr. A. Ghiro.)

Wenn man Cantharsäure mit Acetylchlorid im Rohr erhitzt, so erhält man eine mit dem Cantharidin isomere Verbindung, die ich Isocantharidin nennen werde. Dieser Körper verwandelt sich beim Kochen mit Wasser in eine beständige zweibasische Säure, die Isocantharidinsäure, welche mit der Cantharidinsäure gleich zusammengesetzt ist.

Zur Darstellung des Isocantharidins wurden 1 Theil Cantharsäure und 4—5 Theile Acetylchlorid im Rohr während 3 Stunden auf 135° erhitzt. Beim Eindampfen des flüssigen Röhreninhaltes hinterbleibt ein zäher Rückstand, der beim Anrühren mit etwas Alkohol krystallinisch erstarrt. Derselbe wurde durch wiederholtes Umkrystallisiren aus Alkohol gereinigt. Das Isocantharidin schmilzt bei 75 bis 76° und unterscheidet sich somit schon durch seinen Schmelzpunkt von dem bei 218° schmelzenden Cantharidin und von der bei 275° schmelzenden Cantharsäure.

Die Analyse führte zur Formel $C_{10}H_{12}O_4$.

	Berechnet für $C_{10}H_{12}O_4$	I.	II.	III.
C	61.22	61.34	61.24	60.86 pCt.
H	6.12	6.41	6.37	6.23 »

Das Isocantharidin ist in Alkohol, Aether und in Benzol leicht, in siedendem Wasser wenig löslich, aus seiner wässrigen Lösung scheidet es sich beim Erkalten ölförmig aus. Seine alkoholische Lösung liefert beim langsamen Eindunsten farblose, gut ausgebildete Krystalle, welche Hr. Dr. G. B. Negri mit folgenden Ergebnissen untersucht hat:

Krystallsystem: monosymmetrisch.

$$a : b : c = 1.0273 : 1 : 1.1795.$$

$$\beta = 59^\circ.$$

Beobachtete Formen: (100), (001), $(\bar{1}01)$, (010), (110), (120), $(\bar{1}12)$.

Ebene der optischen Axen normal auf (010).

Isocantharidinsäure.

Wenn man die wässrige Lösung des Isocantharidins während etwa 3 Stunden im Sieden erhält, so wird die Flüssigkeit beim Erkalten nicht mehr trübe und setzt bei genügender Concentration krystallinische Krusten der neuen Säure ab. Die Isocantharidinsäure schmilzt bei 153°. Bei 100° verliert sie eine Molekel Wasser und schmilzt dann unter Abgabe einer weiteren Molekel Wasser bei 163°. Das dabei entstehende Anhydrid schmilzt wieder bei 75—76° und lässt sich durch Kochen mit Wasser in die ursprüngliche Säure

zurückverwandeln. Die Isocantharidinsäure enthält eine Molekel Wasser, die bei 100° entweicht.

Ber. für $C_{10}H_{14}O_5 + H_2O$	Gefunden
H ₂ O 7.75	7.70 pCt.

Die wasserfreie Säure gab bei der Analyse folgende Zahlen:

Ber. für $C_{10}H_{14}O_5$	Gefunden
C 56.07	55.89 pCt.
H 6.54	6.40 »

Die Isocantharidinsäure löst sich in Wasser, Alkohol und Aether; aus der wässrigen Lösung scheidet sie sich in farblosen Krystallen ab.

Die Isocantharidinsäure ist eine zweibasische Säure, welche kohlen-saure Alkalien zersetzt.

Mit Silbernitrat giebt ihre ammoniakalische Lösung einen weissen, flockigen Niederschlag, mit Barytwasser eine krystallinische, mit Bleizucker eine weisse, amorphe Fällung. Ihre Salze enthalten Krystallwasser, welches nicht durch Erhitzen entfernt werden kann, weil sie sich schon vorher zersetzen. Das Silbersalz ist eine weisse, leichte amorphe Masse. Im Vacuum getrocknet enthält es 3 Molekel Wasser.

Berechnet	Gefunden	
für $C_{10}H_{12}Ag_2O_5 + 3H_2O$	I.	II.
Ag 44.81	44.70	44.80 pCt.

Das Barytsalz wurde durch Kochen der wässrigen Säurelösung mit essigsäurem Baryt dargestellt. Es scheiden sich dabei farblose Krystalle ab, die nach dem Trocknen im Vacuum 5 Molekel Wasser enthalten.

Berechnet	Gefunden	
für $C_{10}H_{12}BaO_5 + 5H_2O$	I.	II.
Ba 31.20	31.25	31.15 pCt.

Bei 120° verliert das Salz zwei Molekel, bei 140° zweieinhalb Molekel Wasser. Der Gewichtsverlust beträgt daher beim Trocknen auf 120°:

Berechnet	Gefunden
H ₂ O 8.20	8.20 pCt.

und bei 140°:

H ₂ O 10.23	10.25 »
------------------------	---------

Das bei 140° getrocknete Salz gab folgenden Barytgehalt:

Ber. für $C_{10}H_{12}BaO_5 + 2\frac{1}{2}H_2O$	Gefunden
Ba 37.27	33.26 pCt.

Der Methylester der Isocantharidinsäure wird durch Einwirkung von Methyljodid in methylalkoholischer Lösung auf das getrocknete Silbersalz dargestellt. Aus Methylalkohol gereinigt schmilzt er bei 81—82°. Bei der Analyse wurden Zahlen erhalten, welche der Formel $C_{10}H_{12}(CH_3)_2O_5$ entsprechen.

Ber. für $C_{13}H_{18}O_5$		Gefunden
C	59.50	59.20 pCt.
H	7.43	7.76 »

Der Methylester der Isocantharidinsäure löst sich in Wasser und in Aether. Aus diesen Lösungsmitteln scheidet er sich in farblosen Krystallen ab, die unzersetzt flüchtig sind.

Padua, im Mai 1891.

Universitäts-Laboratorium des chemischen Instituts.

323. B. Tollens: Bemerkung zu Ost's Abhandlung über »das Drehungsvermögen der Lävulose und des Invertzuckers.«

(Eingegangen am 22. Juni.)

Im 10. Hefte dieser Berichte ist auf S. 1637 in Ost's hübscher Abhandlung über obigen Gegenstand angegeben, dass das Drehungsvermögen der Lävulose etwas höher ist, als dies von den früheren Beobachtern bemerkt wurde. Ost findet nämlich nach der Formel $(\alpha)_d^{20} = -(91.9 + 0.111 p)$ für 10 procentige Lösung -93.01° statt -90.3 resp. 90.6° , welche von Jungfleisch und Grimbert, Hönig und Jesser, sowie Wohl angegeben sind. Der Verfasser hat hierbei übersehen, dass in der Abhandlung von Parcus und mir¹⁾ schon darauf aufmerksam gemacht ist, dass die Drehung der Lävulose höher ist, als es früher geglaubt wurde, und dass wir die spezifische Drehung der Lävulose in nahe 10 procentiger Lösung zu -92 — 92.5° (einmal wurde -93.03° gefunden) angegeben haben.

Ferner glaubt Ost, dass die von mir seiner Zeit für die Dextrose gefundenen Werthe, welche durch die Formel

$$(\alpha)_D = 52.5 + 0.0188 p + 0.00052 p^2$$

ausgedrückt sind, um 0.1 — 0.2° zu hoch sein können, und auch ich wage nicht, zu entscheiden, ob die kleine Differenz daher rührt, dass Ost's Zucker, der über Schwefelsäure getrocknet worden ist, noch 0.2 pCt. Wasser enthalten hat, oder dass der von mir angewandte durch das Trocknen bei 50 — 60° etwas zersetzt worden ist²⁾.

¹⁾ Ann. Chem. Pharm. 259, 165—168.

²⁾ An der betreffenden Stelle von Ost's Abhandlung sind einige Druckfehler. In der Anmerkung auf S. 1640 findet sich statt der oben angegebenen Formel $50.50 + 0.0188 + 0.00052 p^2$, und S. 1641 Z. 7 muss es wohl 52.54 heissen.