

Aus den geschilderten Verhältnissen können Beziehungen aufgestellt werden über die relative Entfernung der Bindestellen der beiden Stickstoffatome von einander, und man darf hoffen, durch weitere Häufung des Beobachtungsmateriales mit der Zeit dazu zu kommen, die Grenzen der zulässigen Spannungen in diesen ringförmigen Complexen zu erkennen. Ausserdem aber haben die von mir studirten Reactionen auch ein nicht unbeträchtliches Material zur Beantwortung der von van't Hoff angeregten Frage: in wie weit »zwei Molekeln einander als Maass angelegt werden können«, geliefert, dessen theoretische Verwerthung ich mir für eine andere Stelle vorbehalte.

#### 440. L. Spiegel: Ueber die Einwirkung des Phenylhydrazins auf Cantharidin. II.

(Eingeg. am 1. October; mitgetheilt in der Sitzung von Hrn. H. Pinner.)

In einer vorläufigen Mittheilung<sup>1)</sup> hatte ich die von mir bei Einwirkung von Phenylhydrazin auf Cantharidin erhaltenen Resultate erwähnt und nähere Prüfung derselben in Aussicht gestellt. Es ergab sich, dass etwas unverändertes Cantharidin beiden bei dieser Reaction entstandenen Körpern sehr hartnäckig anhaftet und sich selbst dann noch nachweisen lässt, wenn der Schmelzpunkt bei mehreren hinter einander vorgenommenen Krystallisationen völlig constant erschien. Das Cantharidphenylhydrazon Anderlini's (Schmp. 238<sup>o</sup>) wurde schliesslich durch 10malige fractionirte Krystallisation aus absolutem Alkohol im Zustande völliger Reinheit erhalten. Es wurde alsdann im Dampfe siedenden Xylois getrocknet und der Analyse unterworfen, welche nun die Anderlini'sche Formel  $C_{16}H_{18}N_2O_3$  bestätigte.

	Gefunden		Ber. für $C_{16}H_{18}N_2O_3$	
C	67.51	—	—	67.13 pCt.
H	6.55	—	—	6.29 »
N	—	9.8	10.1	9.79 »

Es handelte sich nun hauptsächlich darum, den zweiten bei 194<sup>o</sup> schmelzenden Körper, für den die Formel  $C_{16}H_{20}N_2O_4$  festgestellt war, eingehender zu untersuchen. Die Reindarstellung grösserer Mengen begegnete ziemlichen Schwierigkeiten. Mehrmalige Krystallisation aus Aceton, in welchem er bedeutend löslicher ist als das Can-

<sup>1)</sup> Diese Berichte XXV, 1468.

tharidphenylhydrazon, genügte zur Trennung von diesem, während anhaftendes Cantharidin erst durch 15 malige fractionirte Krystallisation aus absolutem Alkohol völlig entfernt werden konnte. Die frühere Formel wurde vollständig bestätigt gefunden, wenn beim Trocknen die Temperatur von 105° nicht überschritten wurde, während nach dem Trocknen bei höherer Temperatur sich stets höhere Zahlen für den Kohlenstoff ergaben. So fand sich nach dreistündigem Trocknen im Xyloldampf

	Gefunden	Ber. für $C_{16}H_{20}N_2O_4$
C	63.83	63.15 pCt.

Nach fünfständigem Trocknen in demselben  $C = 65.62$  pCt., doch wurde die für  $C_{16}H_{18}N_2O_3$  berechnete Zahl von 67.13 pCt. niemals erreicht.

Ich werde den Körper weiterhin als Cantharidphenylhydrazonhydrat bezeichnen.

#### Einwirkung von Phenylhydrazin auf Cantharidphenylhydrazonhydrat.

Die Verbindung wurde mit überschüssigem Phenylhydrazin erhitzt, wobei sie in Lösung ging und diese vermittelt einer ganz kleinen Flamme 10 Minuten lang eben unterhalb des Siedepunktes erhalten. Beim Erkalten trat keine Krystallisation ein, ebenso wenig auf Zusatz von Alkohol, aber schon nach kurzem Stehen der alkoholischen Lösung schieden sich wohl ausgebildete Krystalle ab, welche vollkommen das Aussehen des Cantharidhydrazons zeigten und wie dieses scharf bei 238° (corr.) schmolzen. Die Analyse ergab:

	Gefunden		Ber. für $C_{16}H_{18}N_2O_3$
C	67.17	—	67.13 pCt.
H	6.76	—	6.29 »
N	—	8.74 <sup>1)</sup>	9.79 »

Es war also thatsächlich das Cantharidphenylhydrazon entstanden.

<sup>1)</sup> Das Rohr platzte nach schon beendeter Verbrennung beim Durchleiten der Kohlensäure, bevor sämtlicher Stickstoff übergetrieben war, jedoch als nur noch geringe Theile der aufsteigenden Gasblasen unabsorbirt blieben. Dass kein zweites Molekül Phenylhydrazin in die Verbindung eingetreten, scheint durch die obigen Zahlen hinreichend bewiesen und wurde deshalb eine Wiederholung der N-Bestimmung, zu welcher das Material von neuem hätte hergestellt werden müssen, unterlassen, umsomehr als beim Erhitzen mit Anilin dasselbe Resultat erzielt wurde.

### Einwirkung von Anilin auf Cantharidphenylhydrazonhydrat.

Die Verbindung wurde mit Anilin übergossen, im Sandbade bis zur völligen Lösung und dann noch 10 Minuten mittels einer kleinen Flamme eben unterhalb des Siedepunktes erwärmt. Dann wurde mit dem sechsfachen Volumen Alkohol verdünnt. Bis zum nächsten Tage hatte sich eine kleine Menge weisser Kryställchen abgeschieden. Dieselben wurden abfiltrirt, mit Alkohol gewaschen und getrocknet. Der Schmp. 188/189<sup>o</sup> (uncorr.) liess sie als unverändertes Cantharidphenylhydrazonhydrat erscheinen.

Da das alkoholische Filtrat bei weiterem Stehen, auch nach Einengen, keine Ausscheidung mehr gab, wurde dasselbe mit sehr verdünnter Salzsäure versetzt. Alsbald schied sich ein ziemlich starker krystallinischer Niederschlag ab, der nach Abfiltriren, Auswaschen und Trocknen grau erschien, nach einmaligem Umkrystallisiren aus absolutem Alkohol sich in rein weissen Kryställchen präsentirte, welche sowohl das Aussehen als auch in aller Schärfe den Schmelzpunkt des Cantharidphenylhydrazons (238<sup>o</sup> corr.) zeigten.

Die Reaction war also hier ebenso wie beim Erhitzen mit Phenylhydrazin vor sich gegangen.

Es wurde durch einen Controlversuch constatirt, dass Cantharidphenylhydrazon aus alkoholischer Lösung bei Gegenwart von Anilin sehr schwer krystallisirt.

### Einwirkung von alkoholischem Kali auf Cantharidphenylhydrazonhydrat.

Die Verbindung wurde durch Kochen in absolutem Alkohol gelöst, dann eine Lösung von reinem Kalihydrat in absolutem Alkohol zugefügt. Am nächsten Tage wurde von den ausgeschiedenen Krystallen abgegossen, die letzteren wurden wiederholt mit Alkohol, dann mit Wasser nachgewaschen. Die Krystalle waren gut ausgebildet, hatten durchaus das Aussehen und scharf den Schmelzpunkt des Cantharidphenylhydrazons.

Das Waschwasser wurde mit dem Abgegossenen vereint, wobei keine Trübung eintrat; die vereinigten Flüssigkeiten wurden im Wasserbade zur Trockne gebracht, wobei auch nach völligem Verdunsten des Alkohols die Flüssigkeit klar blieb. Der Trockenrückstand gab beim Versetzen mit verdünnter Salzsäure eine krystallinische Abscheidung, die, mit Wasser gut ausgewaschen und bei 100<sup>o</sup> getrocknet, den Schmelzpunkt (189<sup>o</sup> uncorr.) des Cantharidphenylhydrazonhydrats ergab.

### Einwirkung der Wärme auf Cantharidphenylhydrazonhydrat.

Nachdem durch die vorgehend geschilderten Versuche dargethan war, dass das Cantharidphenylhydrazonhydrat durch den Einfluss alkalischer Lösungsmittel in das Hydrazon übergeht, schien es von grösster Bedeutung, zu untersuchen, ob durch höhere Temperatur die gleiche Umwandlung bewirkt werde. Es war bereits früher (l. c.) angegeben worden, dass beim Erhitzen über  $110^{\circ}$  Gewichtsverlust unter gleichzeitigem Ansteigen des Kohlenstoffgehaltes bis gegen 67 pCt. eintritt, dass aber wegen eintretender Zersetzung eine völlige Gewichtsconstanz nicht zu erreichen war. Aus gleichem Grunde war auch der Schmelzpunkt der so erhaltenen Substanz sehr unscharf,  $189-200^{\circ}$ , gefunden worden.

Ich erhitzte nunmehr eine grössere Menge der fein gepulverten Substanz unter sorgfältiger Ueberwachung der Temperatur bei  $120^{\circ}$  120 Stunden, nach welcher Zeit annähernde Gewichtsconstanz eingetreten war. Dann wurde aus absolutem Alkohol umkrystallisirt und schon das Aussehen der sich aus der erkaltenden Lösung abscheidenden Krystalle liess keinen Zweifel, dass bei weitem die grösste Menge in das Hydrazon übergegangen war. Der Schmelzpunkt der durch Auswaschen mit absolutem Alkohol gereinigten Krystalle lag in der That scharf bei  $238^{\circ}$  (corr.).

### Constitution des Cantharidphenylhydrazonhydrats.

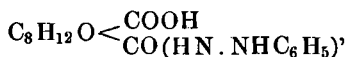
Durch die geschilderten Versuche ist es wohl zweifellos erwiesen, dass der Körper vom Schmp.  $194^{\circ}$  nicht Cantharidinsäurephenylhydrazid, sondern ein Hydrat des Cantharidphenylhydrazons ist. Meine frühere Vermuthung, dass es die zu diesem Lacton gehörige Säure vorstelle, entsprang aus der verhältnissmässig leichten Bildung des Kalisalzes bei der Behandlung mit alkoholischem Kali. Da indessen wässerige Alkalien erst bei längerem Kochen das Hydrat auflösen, da ferner, wie geschildert, bei der Behandlung mit alkoholischem Kali gleichzeitig das Hydrazon entsteht, so neige ich mich jetzt der Ansicht zu, dass die Anlagerung des Phenylhydrazins an die CO-Gruppe des Cantharidins unter geeigneten Umständen ohne Wasserabspaltung vor sich geht. Das gleiche Verhalten hat neuerdings J. U. Nef<sup>1)</sup> bei einer Reihe von Ketonen festgestellt und dieser hat sogar die Behauptung für gerechtfertigt gehalten, dass die zweiseitig gebundene CO-Gruppe in allen Fällen Phenylhydrazin zunächst einfach anlagere, indem das Sauerstoffatom unter Lösung einer der dasselbe an das Kohlenstoffatom fesselnden Bindungen in Hydroxyl

<sup>1)</sup> Ann. Chem. Pharm. 270, 267 ff.

übergeht, während der Rest  $C_6H_5HN.NH$  die frei werdende Affinität des Kohlenstoffatoms sättigt. Diese Behauptung findet also durch das Verhalten des Cantharidins eine neue Bestätigung und die Constitution des Cantharidphenylhydrazonhydrats wäre auszudrücken durch die Formel  $C_9H_{12}O_3 : C \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{<} \\ \text{(NH)} \end{matrix} .NHC_6H_5$ .

#### Cantharidinsäurephenylhydrazid.

Uebergiesst man Cantharidin mit einem Ueberschuss von Phenylhydrazin und lässt das Gemisch bei Stubentemperatur stehen, so erscheint nach einigen Stunden das Ganze in eine Krystallmasse verwandelt, die sich äusserlich deutlich von dem bei Erwärmen eines solchen Gemisches entstehenden Cantharidphenylhydrazon unterscheidet. Dagegen ging es in das letztere bei allen bisherigen Versuchen, es umzukrystallisiren, mit Leichtigkeit über. Es wurde deshalb nur durch mehrmaliges Pressen zwischen Filtrirpapier möglichst von freiem Phenylhydrazin befreit. Die so gereinigte Substanz sintert bei  $70^\circ$ , schmilzt gegen  $100^\circ$ , wird dann wieder fest, um gegen  $236^\circ$  (corr.) von neuem zu schmelzen. Sie geht also beim Erwärmen in das Hydrazon über. Sie ist sehr unbeständig, bräunt sich bereits nach wenigen Stunden infolge Freiwerdens von Phenylhydrazin und zerfällt allmählich in dieses und Cantharidin. Die gleiche Zersetzung wird durch verdünnte Salzsäure sowie durch Alkali bewirkt. Es ist also zum mindesten höchst wahrscheinlich, dass in dieser unbeständigen, daher bisher nicht im Zustande völliger Reinheit erhältlichen Substanz das vermisste Cantharidinsäurephenylhydrazid,



vorliegt. Eine Stickstoffbestimmung ergab allerdings 10.49 pCt. N gegen die für obige Formel berechneten 9.2 pCt., doch ist dieses Mehr durch das noch anhaftende Phenylhydrazin leicht zu erklären.

Die Versuche mit den beschriebenen Verbindungen werden fortgesetzt.

Berlin, Pharmakologisches Institut der Universität.