

Mitteilung aus dem Chemischen Institut der Universität Kiel

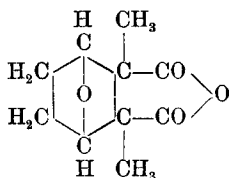
## Über synthetische Versuche in der Reihe des Cantharidins, Nor- und Isocantharidins

(XXXV. Mitteilung über Diänsynthesen)

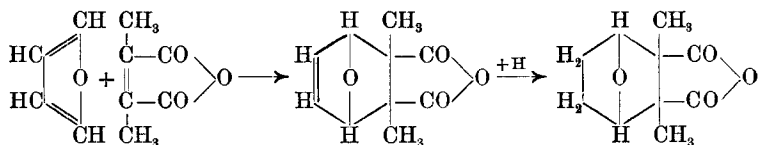
Von **Otto Diels** und **Sigurd Olsen**

(Eingegangen am 10. September 1940)

Auf Grund eingehender Forschungen haben Gadamer und seine Mitarbeiter<sup>1)</sup> dem Cantharidin die Strukturformel



beigelegt. Es erschien daher naheliegend, ihre Richtigkeit — unter Anwendung des Prinzips der Diänsynthese — durch Anlagerung von Pyrocinchonsäureanhydrid an Furan und daran anschließende Hydrierung zu beweisen:

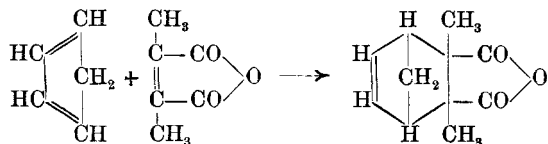


Dieser Versuch ist wiederholt gemacht worden<sup>2)</sup>, ist aber bis jetzt in allen Fällen gescheitert. Da indessen das Pyrocinchonsäureanhydrid keineswegs prinzipiell untauglich als „philo-

<sup>1)</sup> 1.—11. Mitt.: Arch. d. Pharm. **252**, 609, 632, 636, 663 (1914); **254**, 423 (1916); **255**, 277, 290, 315 (1917); **258**, 171 (1920); **260**, 172, 199 (1922); F. v. Bruchhausen u. H. W. Bersch, Arch. d. Pharm. **266**, 697 (1928).

<sup>2)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. **62**, 554 (1929); Arch. d. Pharm. **266**, 697 (1928). Vgl. auch K. Ehlermann, Diss. Münster 1928; H. W. Bersch, Diss. Münster 1930.

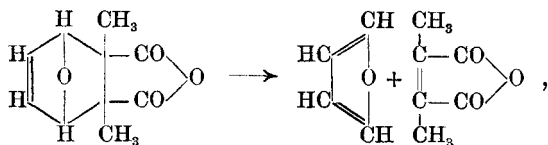
diene Komponente“ ist, wie seine Adduktbildung mit Cyclopentadien<sup>1)</sup> beweist:



so erschien es nicht aussichtslos, die Bemühungen zur Synthese des Cantharidins fortzusetzen. Über das Ergebnis der hierbei gemachten Beobachtungen wird im folgenden berichtet.

Zunächst wurden die Versuche zur Bildung des Cantharidinringes aus Furan und Pyrocinchonsäureanhydrid wieder aufgenommen, indem diese Reaktionspartner in den mannigfaltigsten Lösungsmitteln und bei den verschiedensten Temperaturen bei Gegenwart einer großen Zahl von Katalysatoren zusammengebracht wurden. Es wird im experimentellen Teil gezeigt werden, welche Stoffe im einzelnen für diese Versuche ausgewählt waren, so daß es an dieser Stelle genügen dürfte, das Ergebnis mitzuteilen: Es war in allen Fällen völlig negativ, so daß es danach so gut wie ausgeschlossen scheint, auf diesem Wege den Cantharidinring aufzubauen.

Da nun der Gedanke nicht abzuweisen war, daß das — hypothetische — Addukt Furan-Pyrocinchonsäureanhydrid möglicherweise besonders leicht zu einem rückläufigen Zerfall neigt:

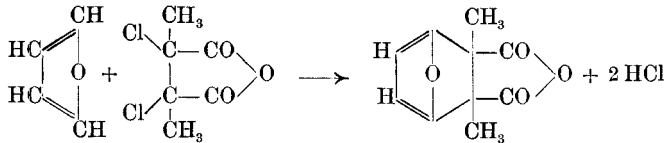


so wurde die Vereinigung der beiden Partner — unter Verwendung von  $\text{PtO}_2$  als Katalysator — bei Gegenwart von Wasserstoff unter hohem Druck und bei höherer Temperatur versucht, um durch Hydrierung der Doppelbindung dem System die nötige Festigkeit zu geben. Das Ergebnis dieser mühseligen Versuche war indessen gleichfalls unbrauchbar: Das Pyrocinchonsäureanhydrid wurde selbst unter diesen

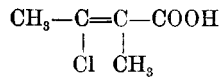
<sup>1)</sup> Diels u. Alder, Ber. dtsch. chem. Ges. 62, 554 (1929).

Bedingungen nicht verändert, das Furan in ein Gemisch von Hydrierungsprodukten übergeführt.

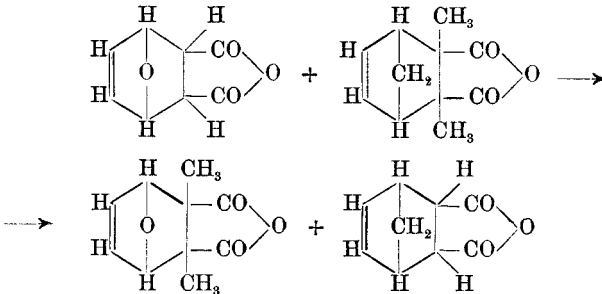
Auch die Bildung des Cantharidinrings durch Kondensation von Furan mit Dimethyl-di-chlor-bernsteinsäureanhydrid gelang nicht, denn statt der erhofften Kondensation:



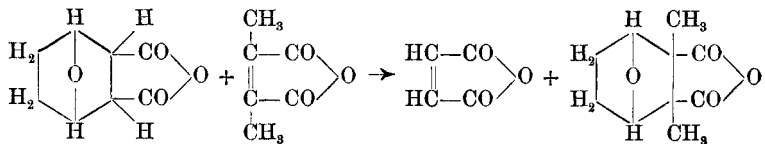
wurde unter den Versuchsbedingungen  $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -chlor-crotonsäure gebildet:



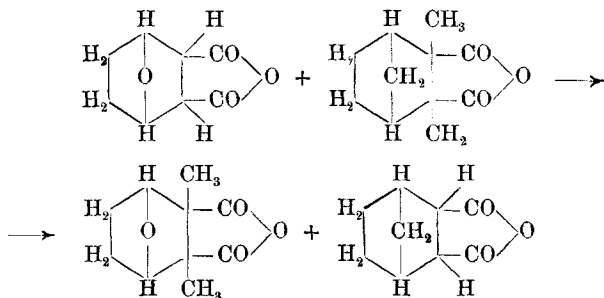
Es wurde dann die Möglichkeit erwogen, durch geeignete Austauschreaktionen Systeme, die bereits den Cantharidinring enthalten, in Cantharidin selbst überzuführen. So wurde zunächst eine doppelte Umsetzung zwischen Dehydro-norcantharidin mit dem Addukte aus Cyclopentadien und Pyrocinchonsäureanhydrid versucht:



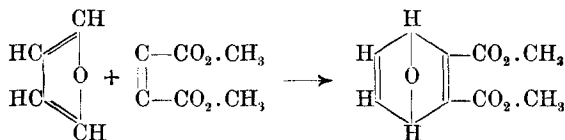
Da sie — vielleicht wegen der Neigung zum Zerfall der Reaktionspartner — nicht zum Ziele führte, wurde weiter eine „Verdrängung“ des Maleinsäure-anhydrid-restes im Norcantharidin durch den des Pyrocinchonsäureanhydrids ins Auge gefaßt:



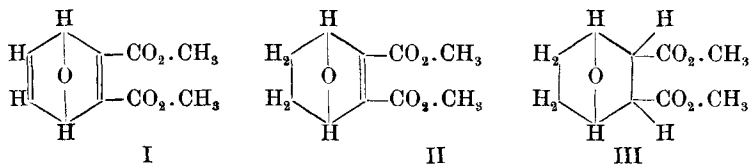
Sie gelang ebensowenig wie eine doppelte Umsetzung zwischen Norcantharidin und dem Hydrierungsprodukt des Adduktes Cyclopentadien-Pyrocinchonsäureanhydrid:



Nachdem sich ein erfolgreiches Vordringen auf allen diesen Wegen als nicht möglich herausgestellt hatte, wurde auf die schon früher studierte Reaktion zwischen Furan und Acetylenester<sup>1)</sup>:



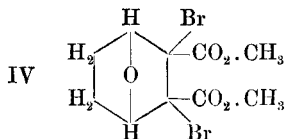
zurückgegriffen, um, wenn möglich, aus dem dabei entstehenden Addukt ein für die weitere Umwandlung in Cantharidin geeignetes Bromid zu gewinnen. Hierbei wurde aber nicht bloß der Übergang des primär entstehenden Adduktes (I) in das tetra-(II) und hexa-hydrierte (III) System und die Verseifung



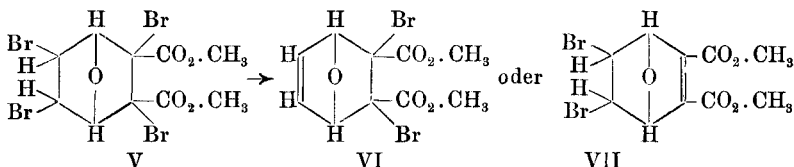
zu den entsprechenden Säuren (vgl. den Versuchsteil), sondern auch die Entstehung von Di-endoxo-(X) und Tri-endoxo-Verbindungen (XI) und ihre Überführung in Bromide und gebromte Lactone eingehend studiert (IV, V, VI, VII, VIII, IX, XII, XIII, XIV, XV).

<sup>1)</sup> Vgl. H. J. Nienburg, Diss. Kiel 1932.

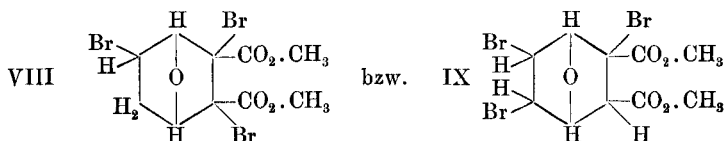
Der Endoxo-ester II läßt sich bromieren, aber die Eigenschaften des entstehenden Bromides haben es unentschieden gelassen, ob ihm die erwartete Struktur (IV) zukommt:



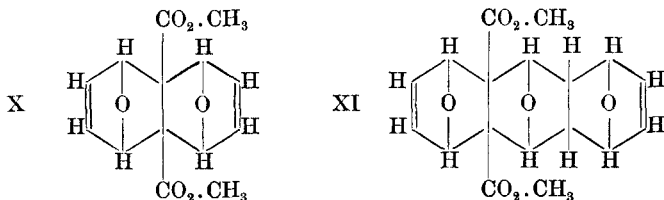
Aus dem Endoxo-ester I dagegen — also aus dem einfachsten Addukt aus Furan und Acetylenester — haben sich ein Tetrabromid (V) und ein Tribromid (VIII) gewinnen lassen. Dem Tetrabromid (V) lassen sich durch katalytisch ausgelöste Enthalogenierung 2 Atome Brom entziehen, wobei ein Dibromid entsteht, für das Formel VI oder VII in Betracht kommt:



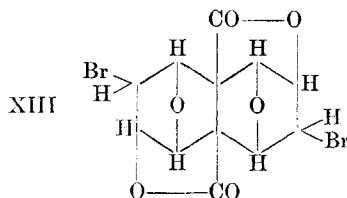
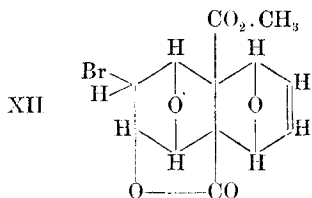
Auch für das Tribromid sind natürlich zwei Formeln diskutierbar (VIII bzw. IX):



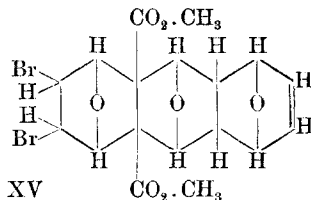
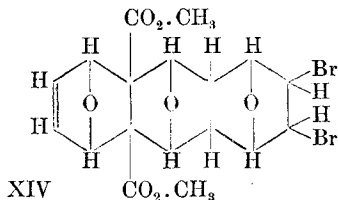
Die bei der Reaktion zwischen Furan und Acetylenester, wie oben erwähnt, gleichzeitig entstehenden Di- (X) und Triendoxoverbindungen (XI) werden bei der Bromierung unter den



aus dem experimentellen Teil ersichtlichen Bedingungen nicht bloß in Bromide übergeführt, sondern es bilden sich außerdem auch gebromte Mono- (XII) bzw. Di-lactone (XIII):

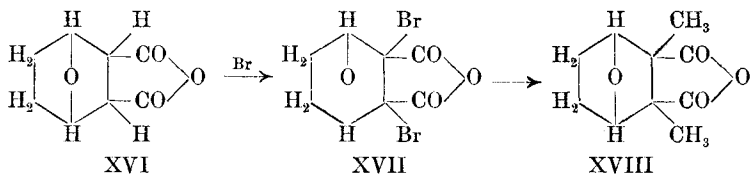


Ein Dibromid, das sich vom Tri-endoxo-typus herleitet, dürfte entweder Formel XIV oder XV entsprechen:



So bemerkenswert alle diese Beobachtungen insbesondere für die Aneinanderkettung von Furanringen erscheinen, so haben sie für das Cantharidinproblem selbst keinen sichtbaren Fortschritt gebracht.

Es wurde daher des weiteren der Versuch gemacht, Norcantharidin (XVI) zu dem Dibromid (XVII) zu bromieren und dieses dann durch Methylierung in Cantharidin (XVIII) überzuführen:

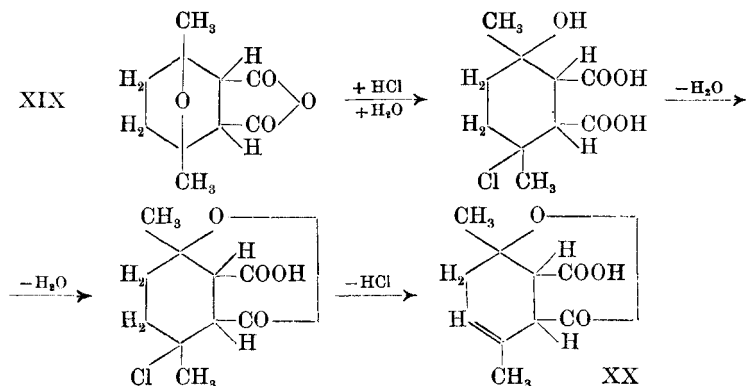


Eine Bromierung des Norcantharidins findet wohl statt, aber die Eigenschaften des gewonnenen Bromides sind wenig charakteristisch und lassen es zweifelhaft erscheinen, ob es die erwünschte Struktur besitzt. Es ist nicht gelungen, daraus Cantharidin darzustellen.

Schließlich wurde die Möglichkeit erwogen, ausgehend vom Iso-cantharidin (XIX) durch Verlagerung der Methylgruppen zum Cantharidin zu kommen. Dabei war die Auffassung zugrunde gelegt, daß vielleicht die Struktur dieses Naturstoffes

eine besonders beständige ist und daß daher die Neigung zu seiner Bildung ausgeprägt ist.

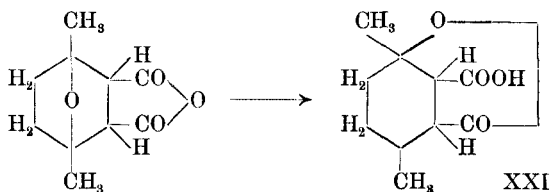
Die Umlagerung des Iso-cantharidins wurde durch eine milde Einwirkung von Aluminiumchlorid versucht. Dabei wurde zunächst ein chlorhaltiges Produkt erhalten, das aber beim Erhitzen auf seinen Schmelzpunkt unter Abspaltung von Chlorwasserstoff in eine Verbindung (XX) übergeht, die nicht nur im Aussehen die größte Ähnlichkeit mit Cantharidin, sondern auch denselben Schmelzpunkt und dieselbe Zusammensetzung besitzt. Sie ist aber nicht identisch damit, wie die Depression des Mischschmelzpunktes und das Versagen der für Cantharidin charakteristischen Farberscheinungen<sup>1)</sup> und seiner eigentümlichen „Lockwirkungen“ auf Insekten<sup>2)</sup> gezeigt hat. Iso-cantharidin ist also unter der Wirkung des Aluminiumchlorids in ein Isomeres umgelagert worden, dem zweifellos die Struktur einer Iso-cantharsäure (XXI) beizulegen ist. Ihre Bildung dürfte sich vermutlich in folgenden Etappen abspielen:



Dementsprechend konnte festgestellt werden, daß sich Iso-cantharidin auch durch Behandlung mit Jodwasserstoff in derselben Weise umlagern, aber gleichzeitig zur Di-hydro-iso-cantharsäure (XXI) hydrieren läßt:

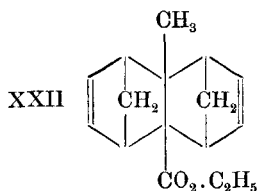
<sup>1)</sup> C. 1910, II, 1784; 1929, II, 76.

<sup>2)</sup> K. Görnitz: „Cantharidin als Gift und Anlockungsmittel für Insekten.“ Sonderdruck der Biologischen Reichsanstalt und des Deutschen Entomologischen Inst. d. Kaiser-Wilhelm-Ges., Berlin-Dahlem, Bd. 4, Nr. 2 vom 25. Mai 1937.

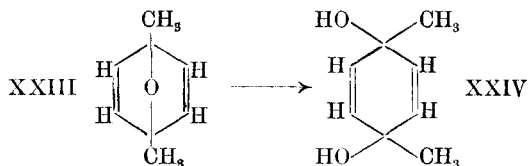


Der Versuch einer Umlagerung von Cantharidin mit Hilfe von Aluminiumchlorid unter denselben Versuchsbedingungen verlief dagegen negativ.

Bei der Diën-Synthese zwischen Cyclopentadiën und Tetrolsäureester vereinigt sich 1 Mol. des letzteren mit 2 Mol. des Kohlenwasserstoffes zu dem entsprechenden Derivate des Hexalins (XXII):

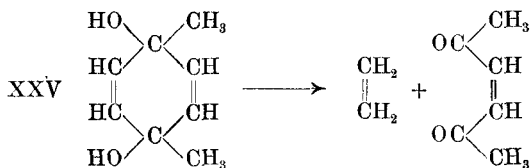


Im Anschluß an diese Beobachtung sei noch über eine Reaktion zwischen 2,5-Dimethyl-furan und Acetylen berichtet, die zwar nicht unmittelbar mit der Synthese des Cantharidins zusammenhängt, die aber zur Kenntnis des Iso-cantharidins und für weitere Untersuchungen von Bedeutung zu werden verspricht. Offenbar verläuft die Anlagerung des Acetylen an das „Diën“ 2,5-Dimethyl-furan normal, aber das primär anzunehmende Addukt (XXIII) nimmt die Elemente des Wassers auf (XXIV) und erleidet dann bei der zu seiner Reinigung vorgenommenen Destillation unter Gasentwicklung (Äthylen?) eine Spaltung unter Bildung des interessanten Diacetyl-äthylens [Hexen(3)-dion(2,5)]<sup>1)</sup> (XXV):



<sup>1)</sup> Vgl. K. F. Armstrong u. R. Robinson, J. chem. Soc. (London) 1934, 1650.





Die im vorstehenden in ihren Hauptresultaten mitgeteilten Forschungen in den Reihen des Cantharidins sowie des Nor- und Iso-cantharidins haben zwar das Problem der Synthese des interessantesten Vertreters, des Cantharidins selbst, nicht gelöst, aber sie haben uns mit einer großen Zahl neuer, nicht uninteressanter Vertreter bekannt gemacht, von denen mehrere als Basis für weitere aussichtsreiche Bemühungen um die Cantharidin-Synthese dienen können.

Die Untersuchung wird fortgesetzt.

## Beschreibung der Versuche

### A. Diänsynthesen zwischen Furan und Acetylen-dicarbon-säure-dimethylester

#### Allgemeines

a) Die Darstellung von Furan-„Acetylenester“-Addukten kann auf verschiedene Weise vorgenommen werden. Abgesehen von der Art und dem Mengenverhältnis der entstehenden Stoffe, worüber sichere quantitative Aussagen nicht gemacht werden können, scheint es für den Eintritt der Diänsynthese als solcher bedeutungslos zu sein, ob sie mit oder ohne Lösungsmittel, im Rohr oder am Rückflußkühler vorgenommen wird. In allen Fällen wurde — je nach der Dauer des Erhitzens — nach Entfernung des Lösungsmittels und des nicht umgesetzten Furans zunächst ein gelbes bis rotbraunes Öl erhalten. Die unter Rückflußkühlung angesetzten Versuche mußten zur Erzielung einer möglichst guten Ausbeute zumeist über 20 Stunden ausgedehnt werden. Durch Variation des Mengenverhältnisses der beiden Reaktionspartner kann man offenbar einen Einfluß auf die Zahl der an 1 Mol. Acetylenester addierten Furanmoleküle ausüben, doch bilden sich Di- bzw. Tri-furan-Addukte auch dann, wenn man an sich die Entstehung eines Mono- bzw. Di-Adduktes erwarten sollte.

b) Da die Darstellung eines einheitlichen Adduktes Furan-„Acetylenester“ sehr schwer (vgl. die unten angegebene Analyse) und zudem — durch die Hochvakuumdestillation bedingt — nur unter erheblichen Substanzverlusten zu erzielen ist, wurde für Bromierungszwecke auf die Beseitigung des nicht umgesetzten „Acetylenesters“ verzichtet. Dies ist deswegen zulässig, weil „Acetylenester“ bei der Bromierung in Chloroform, also unter den bei den vorliegenden Versuchen benutzten Bedingungen, im wesentlichen in Dibrom-maleinsäure-dimethylester übergeht, der als Flüssigkeit von den gut krystallisierenden Bromaddukten leicht zu trennen ist. Wichtig ist dagegen die Entfernung nicht umgesetzten Furans, da andernfalls bei der Bromierung grünschwarz gefärbte, unreine Produkte entstehen. Die vom Furan durch Erwärmen befreiten Präparate werden im folgenden als „Rohaddukte“ bezeichnet.

c) Ansätze zur Gewinnung der „Rohaddukte“.

I. 50 g Acetylenester und 30 g Furan wurden etwa 20 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dann wurde nach Zusatz von nochmals 20 ccm Furan das Kochen noch weitere 2 Stunden fortgesetzt. Rotbraunes Öl (nach Entfernung des Furans): Rohaddukt I.

II. 106 g „Acetylenester“ und 51 g Furan wurden  $3\frac{3}{4}$  Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und i. V. vom Furan befreit: Rohaddukt II.

III. 50 g „Acetylenester“ und 50 g Furan wurden 13 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dieser Zeit, dann nach 15 und schließlich nach 17 Stunden wurden weitere je 25 ccm Furan hinzugefügt. Nach im ganzen 20 Stunden wurde der Versuch abgebrochen. Rotbraunes Öl (nach Entfernung des Furans): Rohaddukt III.

### 3,6-Endoxo- $\Delta^{1,4}$ -dihydro-o-phthalsäure-dimethylester

( $\Delta^{1,4}$ -Dehydro-trans-norecantharidinsäure-dimethylester) (I)

60 g Acetylendicarbonsäure-dimethylester werden mit 75 ccm Äther und 35 g Furan 26 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Das tief gelb gefärbte Reaktionsgemisch wird nach Entfernung von Äther und unverändertem Furan zur

Beseitigung noch vorhandenen Acetylenesters i. V. auf dem Wasserbade erhitzt. Das hinterbleibende gelbrote Öl wird dann durch zweimalige Hochvakuumdestillation weiter gereinigt. Bei der zweiten Destillation erhält man unter 0,9 mm Druck eine Fraktion, die zwischen 130—135° siedet.

4,978, 4,962 mg Subst.: 10,170, 10,140 mg CO<sub>2</sub>, 2,160, 2,220 mg H<sub>2</sub>O.  
C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub> Ber. C 57,12 H 4,80 Gef. C 55,71, 55,73 H 4,86, 5,01

**3,6-Endoxo-*A*'-tetrahydro-o-phthalsäure-dimethylester**  
(*A*'-Dehydro-trans-norcantharidinsäure-dimethylester) (II)

Wird eine Lösung von 6,52 g des Adduktes „Furan-Acetylenester“ in 60 ccm reinem Aceton mit 0,2 g fein-pulverisiertem Palladium-Kolloid-Katalysator hydriert, so wird die für 1 Doppelbindung berechnete Wasserstoffmenge (741 ccm) innerhalb von 3 Stunden aufgenommen. Die gelbbraun gefärbte Reaktionslösung wird dann vom Katalysator filtriert und auf dem Wasserbade das Aceton abdestilliert. Bei der Reinigung des braunen, öligen Rückstandes durch Hochvakuumdestillation erhält man nach einem kleinen Vorlauf ein Destillat, das in der Kälte bald erstarrt. Das Produkt wird auf Ton abgepreßt, aus mittelsiedendem Ligroin umkrystallisiert, bildet lange Nadeln und schmilzt bei 52° (unkorr.).

5,517, 5,580 mg Subst.: 11,470, 11,595 mg CO<sub>2</sub>, 2,840, 2,870 mg H<sub>2</sub>O.  
C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub> Ber. C 56,58 H 5,71 Gef. C 56,73, 56,68 H 5,76, 5,76

**3,6-Endoxo-hexahydro-o-phthalsäure-dimethylester**  
(trans-Norcantharidinsäure-dimethylester) (III)

30 g des Adduktes „Furan-Acetylenester“ werden in 150 ccm Methylalkohol mit 0,3 g Palladium-Kolloid-Katalysator hydriert, wobei die zur Absättigung von 2 Doppelbindungen erforderliche Wasserstoffmenge innerhalb von 1 Stunde 20 Minuten aufgenommen wird. Beim Filtrieren der Reaktionsflüssigkeit vom Katalysator zeigte sich, daß dieser z. T. kolloid in Lösung gegangen war, weshalb vor einem allzu feinen Pulverisieren des Katalysators in diesem Falle zu warnen ist. (Zentrifugieren und Zusatz von wenig Eisessig vermochte den Übelstand nicht zu beseitigen. Schließlich half — wenigstens einigermaßen — mehrmaliges Aufkochen der Lösung mit Filtrierpapierschnitzeln. Die möglichst vollständige Entfernung

des Katalysators bei verhältnismäßig niedriger Temperatur war nötig, um einer dehydrierenden Wirkung desselben bei der Hochvakuumdestillation vorzubeugen.) Nach Abdampfen des Methylalkohols wird der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Dabei geht die Hauptfraktion zwischen 110—130° als farbloses, in der Kälte erstarrendes Öl über. Die Krystallmasse, auf Ton abgepreßt und aus Methylalkohol umkrystallisiert, bildet schöne, farblose Krystalle, die bei 46—48° (unkorr.) schmelzen.

4,719, 4,981 mg Subst.: 9,735, 10,260 mg CO<sub>2</sub>, 2,790, 2,940 mg H<sub>2</sub>O.

C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O <sub>5</sub>	Ber. C 56,05	H 6,59
	Gef. „ 56,30, 56,22	„ 6,62, 6,60

### 3,6-Endoxo-*D*<sup>1</sup>-tetrahydro-o-phthalsäure

(*D*<sup>1</sup>-Dehydro-trans-Norcantharidinsäure)

12 g 3,6-Endoxo-*D*<sup>1</sup>-tetrahydro-o-phthalsäure-dimethylester werden mit einer Lösung von 32 g Ätzkali in 150 ccm Methanol 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die klare, gelbe Flüssigkeit wird dann auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit verd. Salzsäure schwach angesäuert und im Vakuum-Exsiccator zur Trockne eingedunstet. Beim wiederholten Extrahieren des Rückstandes mit Äther erhält man nach Verdunsten desselben ein krystallines, gelbes Produkt, das nach dem Umkrystallisieren aus Aceton-Ligroin prächtige Krystalle vom Schmp. 167° (unkorr.) bildet.

### 3,6-Endoxo-hexahydro-o-phthalsäure

(trans-Norcantharidinsäure)

5 g 3,6-Endoxo-hexahydro-o-phthalsäure-dimethylester werden mit einer Lösung von 14 g Ätzkali in 70 ccm Methanol verseift. Wird dann der angesäuerte und wieder zur Trockne eingedampfte Rückstand mit Äther extrahiert, der Äther abdestilliert und der Rückstand aus Wasser umkrystallisiert, so erhält man farblose Krystalle vom Schmp. 179—180° (unkorr.)

4,827, 5,241 mg Subst.: 9,130, 9,915 mg CO<sub>2</sub>, 2,370, 2,610 mg H<sub>2</sub>O.

C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	Ber. C 51,59	H 5,42
	Gef. „ 51,62, 51,62	„ 5,50, 5,57

**3,6-Endoxo-1,2-dibrom-hexahydro-o-phthalsäure-dimethylester**  
(1,2-Dibrom-trans-norcantharidinsäure-dimethylester) (IV?)

Nach einer von A. v. Baeyer stammenden Vorschrift<sup>1)</sup> zur Darstellung von 1,2-Dibrom-hexahydro-o-phthalsäure-dimethylester wurden 3 g 3,6-Endoxo- $\Delta^1$ -tetrahydro-o-phthalsäure-dimethylester mit 5 g Brom vermischt, wobei starke Erwärmung stattfindet. Nach ihrer Beendigung blieb das Reaktionsgemisch 1 Stunde sich selbst überlassen und wurde dann auf dem Wasserbade, schließlich unter Evakuieren, vom überschüssigen Brom befreit. Das so gewonnene Produkt stellt einen zähen, braunen, nicht krystallisierenden Sirup dar. Der Versuch, ihn durch Hochvakuumdestillation zu reinigen, scheiterte, da sich die Substanz hierbei unter Entwicklung gelber Dämpfe zersetzt.

**3,6-Endoxo-1,2,4,5-tetrabrom-hexahydro-o-phthalsäure-dimethylester**  
(Tetrabrom-trans-norcantharidinsäure-dimethylester) (V)

34 g des „Rohadduktes I“ werden in 70 ccm Chloroform unter Kühlung vorsichtig mit einer Lösung von 52 g Brom in 30 ccm Chloroform versetzt, wobei eine außerordentlich starke Wärmeentwicklung stattfindet. Das Reaktionsgemisch wird zur Entfernung überschüssigen Broms auf dem Wasserbade auf die Hälfte des Ausgangsvolumens eingedampft und dann 12 Stunden sich selbst überlassen. Der ölige Rückstand hat sich dann in einen dicken Krystallbrei umgewandelt, der — eventuell nach Verrühren mit Äther — abgesaugt wird. Das so gewonnene Produkt wird mehrfach mit Äther durchgeschüttelt, bis es nahezu farblos ist und aus Acetonitril umkrystallisiert. Man erhält so die reine Substanz, die bei 219—220° (unkorr.) schmilzt.

5,134, 5,323 mg Subst.: 4,310, 4,455 mg CO<sub>2</sub>, 0,860, 0,920 mg H<sub>2</sub>O. —  
13,717, 16,542, 11,590 mg Subst.: 19,560, 23,280, 16,250 mg AgBr.

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>Br<sub>4</sub> Ber. C 22,65 H 1,90 Br 60,34  
Gef. „ 22,90, 22,83 „ 1,87, 1,93 „ 60,69, 59,91, 59,65

**3,6-Endoxo- $\Delta^2$ -?,?-dibrom-tetrahydro-o-phthalsäure-dimethylester**  
( $\Delta^2$ -Dehydro-dibrom-trans-norcantharidinsäure-dimethylester)  
(VI bzw. VII)

3 g des vorstehend beschriebenen „Tetrabromesters“ werden nach Busch und Stöve katalytisch mit auf Calciumcarbonat

<sup>1)</sup> Liebigs Ann. Chem. 258, 209 (1890).

niedergeschlagenem Palladium<sup>1)</sup> partiell dehalogeniert. Da sich die Verbindung in Alkohol nur wenig löst, mußte die Arbeitsmethode insofern modifiziert werden, als die Substanz in 250 ccm Dioxan gelöst wurde. Auch wurde auf den Zusatz von alkoholischem Kali verzichtet und die Hydrierung direkt mit 10 g Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator in der üblichen Apparatur ausgeführt. Die Dehalogenierung geht rasch vonstatten, und nach 2 Stunden ist die Aufnahme von Wasserstoff beendet, nachdem etwas mehr als die zur Eliminierung von 2 Bromatomen erforderliche Wasserstoffmenge verbraucht worden ist. Es wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat auf dem Wasserbade bis zur Ölkonsistenz eingengt. Der beim Erkalten zu einer Krystallmasse erstarrte Rückstand wurde durch nochmaliges Umkrystallisieren aus Methanol gereinigt und bildet dann büschelige Krystallnadeln vom Schmp. 127—128° (unkorr.).

5,046, 4,713 mg Subst.: 6,045, 5,625 mg CO<sub>2</sub>, 1,300, 1,160 mg H<sub>2</sub>O;  
0,000, 0,005 mg Rückstand. — 15,099, 14,328 mg Subst.: 15,360, 14,710 mg  
Ag Br.

C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub> Br <sub>2</sub>	Ber. C 32,44	H 2,73	Br 43,21
(C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub> Br <sub>2</sub>	„ „ 32,27	„ 3,25	„ 42,97)
Gef. „	32,68, 32,58	„ 2,88, 2,75	„ 43,31, 43,66

### 3,6-Endoxo-?,?,?-tribrom-hexahydro-o-phthalsäure-dimethylester

[1,2,4-(1,2,5)-Tribrom-trans-norcantharidinsäure-dimethylester]

(VIII bzw. IX)

Der „Tribromester“ entsteht bei der Bromierung des unter „Allgemeines“ beschriebenen Rohadduktes II unter Bedingungen, unter denen man die Bildung eines einfach ungesättigten Di-bromesters hätte erwarten müssen, nämlich unter Anwendung der nur zur Absättigung einer Doppelbindung hinreichenden Menge Brom. Die erforderliche Brommenge ließ sich auf Grund folgender Überlegung berechnen: Zum Ansatz II waren molare Mengen verwendet worden, nämlich 106 g „Acetylenester“ und 50,8 g Furan. Bei vollständiger Umsetzung der beiden Komponenten hätte man also 156,8 g Addukt erhalten müssen. Nach Entfernung des nicht umgesetzten Furans hinterblieben aber nur 139 g Rohaddukt. 17,8 g Furan sind also unverändert geblieben, was einer nicht umgesetzten „Acetylen-

<sup>1)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 49, 1063 (1916).

ester“-Menge von 37,2 g entspricht. Unter der Annahme, daß sich bei der Reaktion nur das Mono-furan-Addukt gebildet hat, bestehen somit 139 g des Rohadduktes aus 101,8 g Reinaddukt und aus 37,2 g nicht umgesetztem „Acetylenester“. Zur Bromierung wurden 89 g des Rohadduktes verwendet. Diese setzen sich mithin aus 65,2 g Reinaddukt und 23,8 g „Acetylenester“ zusammen. Für die Bromierung einer Doppelbindung von 65,2 g Addukt zum einfach ungesättigten Dibromester sind 49,7 g Brom, für die Bromierung von 23,8 g „Acetylenester“ zum Dibrom-maleinsäure-dimethylester 26,8 g Brom, mithin für die Bromierung von 89 g Rohaddukt mit dem Ziele der Darstellung des einfach ungesättigten „Dibromesters“ 76,5 g Brom erforderlich.

89 g Rohaddukt II werden in 80 ccm Chloroform in kleinen Portionen mit einer Lösung von 76,5 g Brom in 80 ccm Chloroform versetzt. Sodann wird das Reaktionsgemisch auf dem Wasserbade soweit wie möglich eingedampft, die Hälfte des zähflüssigen Rückstandes in etwa 1 Liter Äther gelöst und die Lösung der Krystallisation überlassen. Die sich daraus abscheidenden grauschwarzen Krystalle werden abfiltriert, mit Äther gewaschen und mehrfach aus Essigester umkrystallisiert, wobei sie völlig farblos werden und bei 217° (unkorr.) schmelzen.

5,028, 5,075 mg Subst.: 4,925, 4,955 mg CO<sub>2</sub>, 1,040, 1,040 mg H<sub>2</sub>O;  
0,021, 0,025 mg Rückstand. — 10,549, 9,509 mg Subst.: 13,440, 12,170 mg AgBr.

C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> O <sub>5</sub> Br <sub>2</sub>	Ber. C 26,62	H 2,46	Br 53,18
	Gef. „ 26,84, 26,77	„ 2,32, 2,30	„ 54,24, 54,45

**1,4-5,8-Di-endoxo-Δ<sup>2</sup>-7-brom-9-carbomethoxy-10,6-carboxylactonoctalin (XII)**

32 g Rohaddukt III werden in 80 ccm Chloroform tropfenweise ohne Kühlung mit einer Lösung von 24,4 g Brom in 30 ccm Chloroform versetzt. Dann wird das Reaktionsgemisch sofort auf dem Wasserbade bis auf die Hälfte eingedampft und der nach 2 Tagen abgeschiedene, sirupöse Krystallbrei mit Äther verrührt und abgesaugt. Wird das braune Produkt nochmals mit viel Äther durchgeschüttelt und schließlich aus Essigester umkrystallisiert, so erhält man farblose Krystalle vom Schmp. 253—255° (unkorr.).

5,264, 4,932 mg Subst.: 8,825, 8,260 mg CO<sub>2</sub>, 1,560, 1,440 mg H<sub>2</sub>O. —  
11,081, 14,960 mg Subst.: 6,010, 8,250 mg AgBr.

C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> O <sub>6</sub> Br	Ber.	C 45,48	H 3,24	Br 23,30
	Gef.	„ 45,74, 45,70	„ 3,32, 3,27	„ 23,07, 23,48.

Dieselbe Verbindung entsteht bei der Bromierung des Rohadduktes II:

5,088, 5,188 mg Subst.: 8,550, 8,720 mg CO<sub>2</sub>, 1,540, 1,550 mg H<sub>2</sub>O. —  
10,829, 7,278 mg Subst.: 5,870, 3,900 mg AgBr.

C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> O <sub>6</sub> Br	Ber.	C 45,48	H 3,24	Br 23,30
	Gef.	„ 45,84, 45,84	„ 3,39, 3,34	„ 23,07, 22,81

### 1,4-5,8-Di-endoxo-3,7-dibrom-9,2-10,6-dicarboxylacton-dekalin (XIII)

Eine Lösung von 20 g des Rohadduktes I in 50 ccm Chloroform wird unter zeitweiliger Kühlung vorsichtig mit einer Lösung von 32 g Brom in 30 ccm Chloroform vermischt. Beim Einengen der Reaktionsflüssigkeit auf dem Wasserbade scheiden sich alsbald kleine Krystalle ab, die nach dem Abkühlen mit Äther gewaschen und aus siedendem Essigester umkrystallisiert werden. Sie scheiden sich daraus in gut ausgebildeten Krystallen ab, die beim Erhitzen in prächtigen Nadeln sublimieren.

5,209, 4,971 mg Subst.: 6,660, 6,360 mg CO<sub>2</sub>, 0,920, 0,930 mg H<sub>2</sub>O;  
0,017, 0,012 mg Rückstand. — 11,900, 6,489 mg Subst.: 10,925, 5,980 mg AgBr.

C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> O <sub>6</sub> Br <sub>2</sub>	Ber.	C 35,30	H 1,98	Br 39,19
	Gef.	„ 35,00, 35,00	„ 1,98, 2,10	„ 39,32, 39,24

Als Stütze für die angenommene Dilactonformel der Verbindung wurde auch das Addukt aus 2 Mol. Furan und 1 Mol. freier Acetylendicarbonsäure bromiert. — Zu diesem Zwecke wurden 10 g Acetylendicarbonsäure mit 18 g Furan und 20 ccm Äther 3 Stunden im Bombenrohr auf 100° erwärmt. Die aus der klaren, braunen Lösung abgeschiedenen schwarzen Krystallkrusten wurden dann mit 30 ccm Methanol erwärmt, wobei ein schwarzer, amorpher Anteil ungelöst blieb. Nach kurzem Aufkochen der Lösung mit Tierkohle wurde filtriert und das Filtrat bis zur Sirupkonsistenz eingedampft. Der Eindampfrückstand wurde in warmem Eisessig aufgenommen und nach dem Abkühlen mit einem Überschuß von Brom in Eisessig versetzt. Als hierauf das Reaktionsgemisch



auf dem Wasserbade eingeengt und sich dann selbst überlassen wurde, schieden sich kleine Krystalle ab, die mit den nach der ersten Methode erhaltenen große Ähnlichkeit zeigten. Sie wurden mit Äther gewaschen und durch Sublimation gereinigt. Man erhielt hierbei die bereits beschriebenen prachtvollen Nadeln, die indessen durch Spuren von Kohle und teerartigen Bestandteilen verunreinigt waren. Dementsprechend fielen die Analysenzahlen nicht ganz scharf aus.

4,891 mg Subst.: 6,475 mg CO<sub>2</sub>, 1,020 mg H<sub>2</sub>O. — 6,661 mg Subst.: 5,775 mg AgBr.

C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> O <sub>6</sub> Br <sub>2</sub>	Ber. C 35,30	H 1,98	Br 39,19
	Gef. „ 36,11	„ 2,33	„ 36,89

**1,4-5,8-9,10-Tri-endoxo- $\Delta^{2,6}$ -11,12-dicarbomethoxy-dekahydro-anthracen (XI)**

Wenn man eine Mischung aus 20 g Acetylendicarbonsäure-dimethylester und 20 g Furan 16 Stunden im Bombenrohr auf 100—107° erhitzt und dann 2 Tage sich selbst überläßt, so scheidet sich aus dem öligen Reaktionsprodukt eine fein-krystallinische Substanz ab. Sie wird zusammen mit dem Öl in 50 ccm warmem Aceton gelöst und die Lösung mit Ligroin (mittel) bis zur eben beginnenden Trübung versetzt. Es scheiden sich dann allmählich kleine, runde Krystalle aus, die nach dem Umkrystallisieren aus Essigester bei 197—198° (unkorr.) schmelzen.

5,462 mg Subst.: 12,470, 9,435 mg CO<sub>2</sub>, 2,560, 1,970 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub> Ber. C 62,40 H 5,24 Gef. C 62,28, 62,26 H 5,24, 5,33

**1,4-5,8-9,10-Tri-endoxo- $\Delta^8$ -2,3-dibrom-11,12 (13,14-?)-dicarbomethoxy-dodekahydro-anthracen (XIV bzw. XV)**

Etwa 0,25 g des soeben beschriebenen Adduktes werden in 1,5 ccm Chloroform gelöst und tropfenweise mit einer verd. Brom-Chloroform-Lösung versetzt, bis die Bromfarbe eben bestehen bleibt. Dann wird die Lösung auf dem Wasserbade bis zur Sirupdicke eingedunstet, der Rückstand in heißem Essigester aufgenommen und die Lösung in Eis gekühlt. Die hierbei abgeschiedenen Krystalle werden durch nochmaliges Umkrystallisieren aus Essigester gereinigt und schmelzen bei 199—200° (unkorr.).

4,799, 4,666 mg Subst.: 7,545, 7,350 mg CO<sub>2</sub>, 1,610, 1,530 mg H<sub>2</sub>O. —  
6,801, 13,738 mg Subst.: 5,150, 10,360 mg AgBr.

C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>7</sub> Br <sub>2</sub>	Ber.	C 42,69	H 3,59	Br 31,59
	Gef.	„ 42,90, 42,98	„ 3,76, 3,76	„ 32,23, 32,08

## B. Diensynthese zwischen Furan und Maleinsäureanhydrid

### 3,6-Endoxo-*Δ*<sup>4</sup>-tetrahydro-o-phthalsäure-anhydrid

(*Δ*<sup>4</sup>-Dehydro-norcantharidin)

Wird eine Lösung von 1 Mol Maleinsäureanhydrid in der eben ausreichenden Menge lauwarmem Dioxan unter Umschwenken mit 1 Mol Furan versetzt, so ist die unter erheblicher Wärmeentwicklung verlaufende Reaktion alsbald beendet, und beim Abkühlen scheidet sich eine feste Krystallmasse ab. Diese wird nochmals in 150 ccm heißem Dioxan gelöst und die Lösung — zur Beseitigung unveränderten Maleinsäureanhydrids — mit 20 ccm Furan vermischt. Am nächsten Tage werden die abgeschiedenen Krystalle abgesaugt und haben den richtigen Schmp.: 125° (unkorr.).

### 3,6-Endoxo-hexahydro-o-phthalsäure-anhydrid

(Norcantharidin) (XVI)

Unter Abänderung der bisherigen Methode der Hydrierung in Alkohol oder wäßriger Sodalösung<sup>1)</sup> werden 35 g des eben beschriebenen Anhydrids (Schmp. 125°) in 250 ccm reinem Aceton gelöst und nach Zugabe von 1 g feinst pulverisiertem Palladium-Kolloid-Katalysator in üblicher Weise hydriert. Sobald — nach etwa 4 Stunden — die Wasserstoffaufnahme beendet ist, wird vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat auf 100 ccm eingedampft, vorsichtig Ligroin (mittel) hinzugefügt und die Lösung abgekühlt. Nach kurzer Zeit hat sich dann eine farblose Substanz abgeschieden, die — nach nochmaligem Umkrystallisieren aus Aceton-Ligroin — bei 116–117° schmilzt.

### 3,6-Endoxo-*β*,*β*-dibrom-hexahydro-o-phthalsäure-anhydrid

(Dibrom-norcantharidin?) (XVII)

3 g Norcantharidin werden in einem Quarzkolben in 50 ccm warmem Eisessig gelöst und nach Zusatz einer Lösung von

<sup>1)</sup> Vgl. Diss. E. Naujoks, Kiel 1931.

5 g Brom in 40 ccm Eisessig im direkten Sonnenlicht 7 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die ursprünglich rote Lösung, die sich allmählich gelb färbt, wird der Hochvakuumdestillation unterworfen. Nach einem Vorlauf bis 180°, der im wesentlichen aus Eisessig und dessen Bromierungsprodukten besteht, bleibt ein gelbes Öl zurück, dessen Zusammensetzung nicht näher erforscht wurde, weil sich die mit dem erwarteten Dibromid beabsichtigten Reaktionen nicht realisieren ließen.

### 3, 6-Endoxo-hexahydro-o-phthalsäure-monomethylester<sup>1)</sup>

Wird 1 g Norcantharidin in kleinen Portionen in eine aus 10 g Nitrosomethylharnstoff dargestellte Diazomethan-Lösung (großer Überschuß) eingetragen, so geht es langsam und unter schwacher Gasentwicklung in Lösung. Überläßt man diese einige Tage sich selbst, so scheidet sich nach einiger Zeit eine geringe Menge eines flockigen Produktes ab, von dem man abfiltriert: Rückstand A, Filtrat B. Die Zusammensetzung des Rückstandes A ist nicht näher untersucht worden. Filtrat B, das grüngelb gefärbt ist, wird tropfenweise mit Eisessig versetzt, bis gerade die gelbe Farbe verschwunden ist. Dann wird die farblose Flüssigkeit an der Luft eingedunstet, wobei eine dickliche, grünlich gefärbte Flüssigkeit zurückbleibt; diese wird mit 2 ccm Wasser verrieben, wobei bis auf eine geringe flockige Ausscheidung eine klare Lösung entsteht. Von dieser wird abfiltriert und das Filter mit 1 ccm Wasser nachgewaschen. Das zunächst ganz klare, gelbliche Filtrat trübt sich alsbald leicht und wird dann über freier Flamme etwa 1—2 Minuten gekocht. Dabei entweicht mit den Wasserdämpfen ein brennbarer Stoff (Äther?, Methylalkohol?). — Wird nun die wäßrige Lösung im Vakuum über Schwefelsäure eingedunstet, so erhält man einen farblosen Sirup, aus dem sich bei weiterem Stehen langsam Krystalldrusen bilden, die aus langen, flachen, spießigen Prismen bestehen. Sie werden zunächst auf Ton abgepreßt und in siedendem Aceton gelöst. Die Lösung wird durch Tierkohle entfärbt, filtriert und das Filtrat vorsichtig mit wenig Ligroin (mittel) versetzt. Dabei scheiden sich warzenförmige Krystalle ab, die nach dem Ab-

<sup>1)</sup> Vgl. Diss. H. J. Nienburg S. 30, Kiel 1932.

pressen auf Ton und Trocknen im Vakuumexsiccator bei 113—114° (unkorr.) schmelzen.

4,895, 4,698 mg Subst.: 9,635, 9,260 mg CO<sub>2</sub>, 2,630, 2,570 mg H<sub>2</sub>O.  
C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub> Ber. C 53,98 H 6,04 Gef. C 53,70, 53,77 H 6,01, 6,12

### 3,6-Dijod-hexahydro-o-phthalsäure-monohydrat

Werden 3 g Norcantharidin mit 15 g konz. Jodwasserstoffsäure (D. 1,96) 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Stunden im Einschlußrohr auf 100° erhitzt, so scheiden sich aus der braunen Lösung beim Stehen große Krystalle ab, die von der Mutterlauge abfiltriert und auf Ton abgepreßt werden. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Essigester—Ligroin schmilzt die Substanz zwischen 180—182° (unkorr.) u. Zers.

5,025, 5,324 mg Subst.: 4,045, 4,420 mg CO<sub>2</sub>, 1,270, 1,430 mg H<sub>2</sub>O;  
0,000, 0,006 mg Rückstand. — 9,909 mg Subst.: 10,390 mg AgJ.

C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub> J <sub>2</sub>	Ber. C 21,72	H 2,74	J 57,44
	Gef. „ 21,97, 21,65	„ 2,83, 3,01	„ 56,69

## C. Diänsynthese zwischen Dimethylfuran und Maleinsäureanhydrid<sup>1)</sup>

### 3,6-Endoxo-3,6-dimethyl-Δ<sup>4</sup>-tetrahydro-o-phthalsäure-anhydrid (Dehydro-isocantharidin)

Wird eine Lösung von 30 g Maleinsäureanhydrid in möglichst wenig siedendem Äther noch warm unter ständigem Umschwenken mit 30 g 2,5-Dimethylfuran versetzt, so erwärmt sie sich beträchtlich. Die gelbe Reaktionslösung wird dann 12 bis 24 Stunden sich selbst überlassen, wobei sich gut ausgebildete, harte, säulenförmige Krystalle in reichlicher Ausbeute abscheiden. Für das Gelingen der Operation hat es sich als zweckmäßig erwiesen, von vornherein in konzentrierter Lösung zu arbeiten, da nur so eine schnelle Krystallabscheidung erreicht und eine Braunfärbung der Reaktionslösung vermieden wird. Die ausgeschiedenen Krystalle werden dann mit eisgekühltem Äther gewaschen und noch 2-mal aus ihrer in der Wärme gesättigten Lösung in Äther abgeschieden.

4,526, 5,071 mg Subst.: 10,275, 11,510 mg CO<sub>2</sub>, 2,140, 2,430 mg H<sub>2</sub>O.  
C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 61,83 H 5,19 Gef. C 61,94, 61,93 H 5,29, 5,36

<sup>1)</sup> Vgl. dazu auch: Diels und Alder, Ber. dtsch. chem. Ges. 62, 554 (1929).

**3,6-Endoxo-3,6-dimethyl-hexahydro-o-phthalsäure-anhydrid**  
(Isocantharidin) (XIX)

Eine frisch bereitete Lösung von 10 g Dehydro-isocantharidin in 150 ccm abs. Alkohol wird mit 0,1 g fein pulverisiertem Palladium-Kolloid-Katalysator hydriert, wobei die Aufnahme der berechneten Menge von Wasserstoff in 1—2 Stunden beendet ist. Die Anwendung einer größeren Katalysatormenge empfiehlt sich nicht, da sonst eine Komplikation der Hydrierung eintreten kann. Sehr wahrscheinlich liegt dies daran, daß bei Anwendung von wenig Katalysator die bei der Diënsynthese gebildete Doppelbindung in normaler Weise hydriert wird, während bei Benutzung einer großen Katalysatormenge das Diën (in diesem Falle Dimethylfuran) regeneriert und andererseits die diëno-phile Komponente hydriert wird. Sowohl für den einen wie für den anderen Reaktionsverlauf ist die gleiche Wasserstoffmenge erforderlich! Für diese Annahme spricht, daß bei mehreren Hydrierungen des Dehydro-isocantharidins mit viel Katalysator nicht Isocantharidin, sondern Bernsteinsäure-anhydrid bzw. Bernsteinsäure erhalten worden sind.

Die alkoholische Lösung des Hydrierungsproduktes wird vom Katalysator abfiltriert und im Vakuum über konz. Schwefelsäure eingedunstet. Der Rückstand wird in siedendem Benzin (70—80°) gelöst, die Lösung, falls gelb gefärbt, mit Tierkohle gekocht, sonst ohne weiteres filtriert und der Krystallisation überlassen. Liegt ein noch unreines Produkt vor, so krystallisiert die Substanz zunächst in kleinen, derben Krystallen. Ist dagegen die Verbindung schon ziemlich rein, so scheidet sie sich in langen Nadeln ab. Wird sie noch mehrmals in gleicher Weise aus viel mittelsiedendem Benzin umkrystallisiert, so erhält man sie schließlich in charakteristischen Krystallen von glaswolleartigem Aussehen und vom Schmp. 121,5° (unkorr.).

5,200, 4,737 mg Subst.: 11,695, 10,645 mg CO<sub>2</sub>, 2,790, 2,590 mg H<sub>2</sub>O.  
C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 61,20 H 6,17 Gef. C 61,33, 61,28 H 6,00, 6,12

Umlagerung des Isocantharidins mit Aluminiumchlorid  
zur Iso-cantharsäure (XX)

4 g Isocantharidin werden mit 200 ccm Schwefelkohlenstoff und 8 g pulverisiertem, frischem Aluminiumchlorid 12 Stunden

am Rückflußkühler gekocht. Dabei setzt sich in der Höhe des oberen Flüssigkeitsrandes an der Kolbenwand eine dünne krystalline Schicht ab, während sich am Boden des Gefäßes eine mehr oder minder gelbe, kompakte Masse abscheidet. Diese wird von der überstehenden Lösung, welche mitunter flockig getrübt ist, getrennt und mit einer Mischung von 20—30 ccm Wasser und 10 ccm verd. Salzsäure vorsichtig zersetzt. Das hinterbliebene schmutzig-weiße Produkt wird noch vor dem völligen Erkalten mit Äther aus der wäßrig-salzsäuren Lösung extrahiert, von dieser im Scheidetrichter getrennt und die wäßrig-salzsäure Schicht nochmals mit Äther ausgeschüttelt. Die beiden Ätherauszüge werden vereinigt und über Calciumchlorid getrocknet. Sind sie stark gelb gefärbt, so müssen sie vorher mit Tierkohle gekocht werden. Ist dagegen die Gelbfärbung nur gering, so wird die Lösung nach dem Filtrieren vom Calciumchlorid bis zur eben beginnenden Krystallabscheidung eingengt und dann abgekühlt. Die erste Krystallisation liefert ein verhältnismäßig unreines Produkt, dessen Schmelzpunkt — je nach Reinheit — etwa zwischen 195—205° liegt. Zu seiner Reinigung verfährt man folgendermaßen: 0,35 g des Rohproduktes wird in einem Röhrchen im Paraffinbad langsam bis eben über den Schmelzpunkt erhitzt. Sobald die Abspaltung von Chlorwasserstoff beendet ist, wovon man sich durch Prüfung mit Silbernitratlösung überzeugt, wird der Versuch sofort unterbrochen, weil bei längerem Erhitzen der Substanz durch Verdampfung Verluste eintreten. Die so gewonnene Substanz ist zunächst bräunlich gefärbt, aber bei wiederholtem Umkrystallisieren aus Essigester erhält man ein farbloses, chlorfreies Produkt, das scharf bei 218° (unkorr.) schmilzt.

5,582, 5,142 mg Subst.: 12,455, 11,530 mg CO<sub>2</sub>, 3,140, 2,900 mg H<sub>2</sub>O. — 0,010, 0,000 mg Rückstand.

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 61,20 H 6,17 Gef. C 61,25, 61,19 H 6,31, 6,31

In der Krystallform ähnelt die Substanz dem Cantharidin außerordentlich, auch der Schmelzpunkt ist derselbe. Der Mischschmelzpunkt mit Cantharidin weist jedoch eine Depression von 20—30° auf. Die physiologische Prüfung auf Cantharidinwirkung nach van Zijp (C. 1917, II, 304) lieferte ein

negatives Ergebnis. Ebenso die Farbreaktionen nach van Urk (C. 1929, II, 76) mit p-Dimethylamino-benzaldehyd und nach Klein (C. 1910, II, 1784) mit Natriumselenit. Auch die mit der Substanz angestellten „Lockversuche“ (vgl. K. Görnitz: „Cantharidin als Gift und Anlockungsmittel für Insekten“, Sonderdruck der Biologischen Reichsanstalt und des Deutschen Entomologischen Institutes der Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft, Berlin-Dahlem, Bd. 4, Nr. 2 vom 25. Mai 1937) bewiesen eindeutig ihre Verschiedenheit von Cantharidin.

„Umlagerung“ des Isocantharidins mit Jodwasserstoffsäure in Dihydro-isocantharsäure (XXI)

3 g Isocantharidin werden mit 15 g konz. Jodwasserstoffsäure (D. 1,96) im Einschlußrohr  $2\frac{1}{2}$  Stunden auf  $100^{\circ}$  erhitzt. Hierauf wird die Reaktionsflüssigkeit auf dem Wasserbade eingedunstet, der sirupöse Eindampfrückstand in wenig Essigester gelöst, das doppelte Volumen Ligroin hinzugefügt, kurz aufgekocht und die Flüssigkeit der Krystallisation überlassen. Die abgeschiedenen Krystalle werden zweimal aus Wasser umkrystallisiert, sind dann farblos und schmelzen zwischen  $229-231^{\circ}$  (unkorr.).

5,336, 4,871 mg Subst.: 11,825, 10,805 mg  $\text{CO}_2$ , 3,360, 3,120 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0,008, Spur mg Rückstand.

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_4$  Ber. C 60,57 H 7,12 Gef. C 60,54, 60,54 H 7,06, 7,17

#### D. Diänsynthese zwischen Cyclopentadien und Pyrocinchonsäureanhydrid<sup>1)</sup>

##### 3,6-Endomethylen-1,2-dimethyl- $\Delta^4$ -tetrahydro-o-phthalsäureanhydrid

10 g frisch „depolymerisiertes“ Cyclopentadien werden mit 10 g Pyrocinchonsäureanhydrid und 6 ccm Benzol 5 Stunden im Einschlußrohr auf  $100^{\circ}$  erhitzt. Die beim Abkühlen abgeschiedenen Krystalle werden dann abgesaugt und auf Ton von öligen Bestandteilen abgepreßt. Zur Beseitigung von unverändertem Pyrocinchonsäureanhydrid wird das Rohprodukt in einem Destillationskolben so lange mit Wasserdampf behandelt, bis das in der Wärme anfänglich ölige Produkt wieder

<sup>1)</sup> Vgl. dazu auch: Diels u. Alder, Ber. dtsh. chem. Ges. 62, 554 (1929).

erstarret. Es wird dann nach dem Abkühlen des Kolbeninhaltes auf Ton abgepreßt, durch Umkrystallisieren aus Ligroin (mittel) gereinigt und so vom Schmp. 153—155° gewonnen.

5,227, 5,203 mg Subst.: 13,195, 13,130 mg CO<sub>2</sub>, 2,890, 2,930 mg H<sub>2</sub>O.  
C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 68,72 H 6,29 Gef. C 68,88, 68,84 H 6,19, 6,30

### 3,6-Endomethylen-1,2-dimethyl-hexahydro-o-phthalsäureanhydrid

Werden 2,5 g des im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen Adduktes in 100 ccm reinem Aceton mit etwa 0,5 g Palladium-Kolloid-Katalysator hydriert, so ist die Hydrierung in 6½ Stunden beendet. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Einengen der Lösung auf dem Wasserbade erstarret das zurückbleibende Öl krystallinisch. Zur Reinigung wurde die Substanz in siedendem Ligroin (mittel) gelöst, mit Tierkohle aufgeköcht und schied sich dann aus dem Filtrat in schönen Krystallen vom Schmp. 203—204° aus. Zur Analyse wurde eine noch zweimal aus Ligroin umkrystallisierte Probe verwendet.

4,897, 4,626 mg Subst.: 12,205, 11,540 mg CO<sub>2</sub>, 3,090, 3,010 mg H<sub>2</sub>O.  
C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 68,00 H 7,27 Gef. C 68,01, 68,06 H 7,06, 7,28

### 3,6-Endomethylen-1,2-dimethyl-4,5-dibrom-hexahydro-o-phthalsäure-anhydrid

Eine Lösung von 0,5 g des Adduktes Cyclopentadien-Pyrocinchonsäureanhydrid in 2 ccm Eisessig wird mit einem geringen Überschuß von Brom in Eisessig kurz aufgeköcht. Die Lösung wurde dann mit Wasser gefällt und nochmals zum Sieden erhitzt, wobei sich der zunächst äußerst fein verteilte Niederschlag gut absetzte. Er wurde nach dem Absaugen und Trocknen durch wiederholtes Umkrystallisieren aus mittelsiedendem Ligroin in prächtigen kleinen Krystallrosetten vom Schmp. 160—162° (unkorr.) gewonnen.

4,763, 5,085 mg Subst.: 6,610, 7,080 mg CO<sub>2</sub>, 1,460, 1,600 mg H<sub>2</sub>O.  
— 5,419 mg Subst.: 5,740 mg AgBr.

C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> O <sub>3</sub> Br <sub>2</sub>	Ber. C 37,51	H 3,44	Br 45,42
	Gef. „ 37,87, 37,98	„ 3,43, 3,52	„ 45,15



**3,6-Endomethylen-1,2-dimethyl- $\Delta^4$ -tetrahydro-o-phthalsäure**

1,9 g des Adduktes Cyclopentadien-Pyrocinchonsäureanhydrid werden mit einer Lösung von 2 g KOH in 50 ccm Wasser und 2,1 g  $\text{KMnO}_4$  in 50 ccm Wasser  $2\frac{1}{2}$  Stunden am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Dann wird vom ausgeschiedenen Braunstein filtriert, das braune kolloidale Filtrat mit Salzsäure angesäuert und aufgeköcht. Nach 2-stündigem Stehen hat sich ein brauner Niederschlag abgesetzt, und in der klaren Lösung schwimmen Krystallflocken. Nach nochmaligem Aufkochen wird siedendheiß filtriert, das klare, gelbe Filtrat eingengt, abgekühlt und nach einiger Zeit der ausgeschiedene Niederschlag abfiltriert. Er erwies sich als unverändertes Addukt. Das gelbe Filtrat wird in einer Porzellanschale bis fast zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit Aceton ausgezogen und der Acetonauszug mit Calciumchlorid getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels wird das Filtrat mit Tierkohle gekocht, filtriert, eingengt und der Krystallisation überlassen. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels hinterbleibt eine gelbe, schmierige Krystallisation, die auf Ton abgepreßt, abermals in Aceton gelöst, und mit Tierkohle behandelt wird. Nachdem dann die nach dem Filtrieren noch immer gelbliche Lösung eingengt und mit mittelsiedendem Ligroin versetzt war, wurde sie im Kühlschrank der Krystallisation überlassen. Dabei verdunstete allmählich das Lösungsmittel, und es schieden sich gut ausgebildete, plattenförmige Krystalle ab, die aus mittelsiedendem Ligroin umkrystallisiert, bei  $185-187^\circ$  schmelzen.

4,731, 5,297 mg Subst.: 10,950, 12,275 mg  $\text{CO}_2$ , 2,890, 3,250 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .  
 $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4$  Ber. C 62,82 H 6,72 Gef. C 63,15, 63,22 H 6,83, 6,87

Nach dem Ergebnis der Analyse handelt es sich also nicht um ein Oxydationsprodukt des Adduktes, sondern um die ihm entsprechende, durch Verseifung entstandene Dicarbonsäure.

**E. Diänsynthese zwischen Cyclopentadien und Tetrolsäure-äthylester**

**1,4-5,8-Di-endomethylen- $\Delta^{2,6}$ -9-methyl-10-carbäthoxy-hexalin (XXII)**

Wird ein Gemisch von 13,2 g frisch dargestelltem Cyclopentadien und 22,4 g Tetrolsäure-äthylester  $7\frac{1}{2}$  Stunden im Ein-

schlußrohr auf 145° erhitzt, so bildet der Rohrinhalt eine gelbe Flüssigkeit, die nicht mehr nach Cyclopentadien riecht. Bei ihrer Destillation im Vakuum der Wasserstrahlpumpe geht nach kurzem Vorlauf, der wohl im wesentlichen unveränderten Tetrolsäureester darstellt, zwischen 85—135° ein farbloses dickflüssiges Destillat, zwischen 135—185° etwa 4 ccm eines zähflüssigen Öles über. Diese Fraktion wurde nochmals im Hochvakuum (bei 1,5 mm Druck) destilliert, wobei sie — nach einem Vorlauf zwischen 135—152° — als gelbes Öl übergang, dessen analytische Werte die folgenden sind:

4,308, 5,059 mg Subst.: 12,845, 14,490 mg CO<sub>2</sub>, 3,100, 3,660 mg H<sub>2</sub>O.

C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 78,68	H 8,19
	Gef. „ 78,06, 78,12	„ 8,05, 8,10

Das bei der Hydrierung dieser Verbindung entstehende Produkt wurde wegen des ihm anhaftenden, außerordentlich durchdringenden und widerwärtigen Geruches nicht näher studiert.

#### F. Diänsynthese zwischen Dimethylfuran und Acetylen

##### Hexen-(3)-dion-(2,5). (Diacetyl-äthylen) (XXV)

In 96 g siedendes 2,5-Dimethylfuran leitet man 10 Stunden lang einen lebhaften Strom von Acetylen ein und destilliert dann das nicht umgesetzte Dimethylfuran ab. Bei der Destillation des Rückstandes i. V. geht zunächst — unter normalem Sieden — ein farbloses Destillat über. Im weiteren Verlauf der Destillation beginnt jedoch der Kolbeninhalt unter Gasentwicklung stark zu schäumen (Zersetzung des Adduktes?), und gegen Ende destilliert ein gelbes Öl über, aus dem sich schon im Ansatzrohr Krystalle abscheiden. Die Krystallisation wird durch Eiskühlung vervollständigt, die Krystallmasse auf Ton abgepreßt, durch wiederholtes Umkrystallisieren aus mittelsiedendem Ligroin gereinigt und schließlich in langen Nadeln vom Schmp. 76—78° erhalten. Beim Arbeiten mit dieser Substanz ist Vorsicht geboten, da sie auf der Haut starke Entzündungen hervorruft!

5,294, 5,412 mg Subst.: 12,455, 12,725 mg CO<sub>2</sub>, 3,320, 3,390 mg H<sub>2</sub>O.

C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 64,25	H 7,19
	Gef. „ 64,20, 64,14	„ 7,02, 7,01

## G. Weitere Versuche zur Synthese des Cantharidins

### I. Neue Versuche zur Anlagerung von Pyrocinchonsäureanhydrid an Furan

#### 1. Unter Verwendung von Katalysatoren

Trotz der Mißerfolge verschiedener Autoren<sup>1)</sup>, die das gleiche Ziel im Auge gehabt hatten, wurde die direkte Vereinigung von Furan mit Pyrocinchonsäureanhydrid nach neuen Methoden nochmals versucht. Die eingeschlagenen Verfahren sollen nicht im einzelnen geschildert werden. Es sei nur hervorgehoben, daß die Reaktion zwischen den genannten Partnern unter Zusatz von Lithium, Lithiumäthylat, Salzsäure, Oxalsäure, Ameisensäure, Essigsäure-anhydrid, Chlorzink, Zinn-IV-chlorid, Borsäure und von zahlreichen anderen Stoffen in den verschiedensten Lösungsmitteln und bei den verschiedensten Temperaturen studiert worden ist. In keinem der genannten Fälle wurde indessen auch nur andeutungsweise die Bildung des erwarteten Adduktes beobachtet.

#### 2. Unter gleichzeitiger Druckhydrierung bei Gegenwart von $\text{PtO}_2$ <sup>2)</sup>

10 g Pyrocinchonsäureanhydrid, 100 g Furan, 2,1 g  $\text{PtO}_2$  werden in einer Schüttel-Druck-Hydrierapparatur bei zunächst schwachem Vakuum und ohne Wasserstoffzufuhr unter lebhaftem Schütteln auf  $130^\circ$  erhitzt, wobei der Druck auf 8 Atm. steigt. Nachdem in dieser Weise mehrere Stunden erhitzt worden ist, wird das Gemisch nach dem Abkühlen auf  $60^\circ$  unter 18 Atm. Wasserstoffdruck gesetzt. Der Druck fällt 5-mal sehr schnell auf 14 Atm., wird aber nach jedem Abfall durch Wasserstoffzufuhr wieder auf 18 Atm. ergänzt. Nachdem der Wasserstoffdruck ziemlich konstant (17 Atm.) geworden ist, wird die Temperatur schließlich auf  $190^\circ$  gesteigert, wobei der Druck auf 30 Atm. steigt. Zum Zwecke des gefahrlosen Öffnens

<sup>1)</sup> Vgl. dazu K. Ehlermann, Diss. Münster 1928; H. W. Bersch, Diss. Münster 1930; Iyer u. Guha, J. Indian Inst. of Science, Serie A, 14, 31—39 (1931); Pai u. Guha, J. Indian chem. Soc. 11, 231—237, Indian Inst. of Science.

<sup>2)</sup> Vgl. dazu auch: H. J. Nienburg, Diss. Kiel 1932.

wird der Wasserstoff in der Weise entfernt, daß man die Apparatur 3-mal unter einen  $\text{CO}_2$ -Druck von 18 Atm. bringt und den Druck 2-mal auf 1,5 Atm., das letzte Mal bis zum Druckausgleich abfallen läßt. — Beim Aufarbeiten des Ansatzes wurde neben hydrierten Furanen Pyrocinchon-säureanhydrid unverändert zurückerhalten.

## II. Kondensationsversuche zur Bildung des Cantharidiurings aus Furan und Dimethyl-dichlor-bernsteinsäure-anhydrid

### a) Kondensationsmittel: Pyridin

2 g Dimethyl-dichlor-bernsteinsäure-anhydrid, 10 ccm Furan und 20 ccm Pyridin puriss. werden  $14\frac{1}{2}$  Stunden am Rückflußkühler gekocht. Das Reaktionsprodukt wird dann durch Destillation im Vakuum vom überschüssigen Furan und Pyridin befreit, der ziemlich viskose Rückstand mit verd. Schwefelsäure angesäuert und die saure Lösung mit Äther 2-mal ausgeschüttelt. Die Ätherauszüge werden über Calciumchlorid getrocknet, filtriert und eingedunstet. Der dabei verbleibende Rückstand läßt sich aus Wasser umkrystallisieren und bildet dann prachtvolle Krystalle vom Schmp.  $68-69^\circ$ .

4,614, 5,002 mg Subst.: 7,570, 8,200 mg  $\text{CO}_2$ , 2,160, 2,300 mg  $\text{H}_2\text{O}$ ; 0,000, Spur mg Rückstand.

$\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2\text{Cl}$	Ber. C 44,61	H 5,24	Cl 26,36
	Gef. „ 44,76, 44,73	„ 5,24, 5,15	„ 25,79

### b) Kondensationsmittel: Methylalkoholisches Kali

2 g Dimethyl-dichlor-bernsteinsäure-anhydrid, 10 g KOH in 50 ccm Methanol und 10 ccm Furan werden 11 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Während des Versuchs werden 4-mal weitere je 5 ccm Furan hinzugefügt. Von den nach beendigter Reaktion abgeschiedenen — aus KCl bestehenden — Krystallen wird abfiltriert und das Filtrat aufgearbeitet. Dabei wurde dasselbe Produkt, wie unter a) beschrieben, erhalten (Schmelzpunkt  $65-66^\circ$ ).

4,675 mg Subst.: 7,715 mg  $\text{CO}_2$ , 2,200 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2\text{Cl}$	Ber. C 44,61	H 5,24	Cl 26,36
	Gef. „ 45,01	„ 5,27	„ —

### III. Versuche zur Bildung des Cantharidinringes durch Austauschreaktionen

#### 1. (Dehydro-norcantharidin)-(Cyclopentadien-Pyrocinchonsäure-anhydrid)

Werden 0,65 g Dehydro-norcantharidin und 0,75 g des Adduktes Cyclopentadien-Pyrocinchonsäure-anhydrid in einem Reagenzglas im Paraffinbad langsam erhitzt, so schmilzt das Gemisch nach vorhergehendem Sintern zwischen 117—120° unter lebhafter Gasentwicklung. Nachdem man die Temperatur einige Zeit konstant auf 120° gehalten hat, wird sie allmählich bis auf 140° gesteigert. Nach dem Erstarren wird dann die Masse mit 2 ccm Äther verrührt, wobei ein Teil in Lösung geht, ein anderer ungelöst bleibt. Die Aufarbeitung ergibt eine Substanz vom Schmelzpunkt etwa 152° (Addukt Cyclopentadien-Pyrocinchonsäure-anhydrid), eine vom Schmp. 125° (Dehydro-norcantharidin), und endlich ein Gemisch, das zwischen 58—96° schmilzt und vermutlich aus Maleinsäure- und Pyrocinchonsäure-anhydrid besteht.

#### 2. Norcantharidin-Pyrocinchonsäure-anhydrid

Werden 3 g Norcantharidin und 7 g Pyrocinchonsäure-anhydrid im Quarzkolben mit Steigrohr 15 Minuten lang zum Sieden erhitzt, so erstarrt die Substanz nach dem Erkalten zu einer gelbbraunen Masse, die im Vakuum destilliert wird. Der hierbei zuerst übergehende farblose Anteil erweist sich als unverändertes Pyrocinchonsäure-anhydrid. Die bei höherer Temperatur destillierende gelbstichige Restfraktion besteht aus Norcantharidin, das daraus durch Umkrystallisieren aus Aceton-Ligroin in reinem Zustand erhalten wird.

#### 3. (Norcantharidin)-(Hydrierungsprodukt: Cyclopentadien-Pyrocinchonsäureanhydrid)

1 g Norcantharidin und 1,15 g des hydrierten Cyclopentadien-Adduktes werden mit 20 ccm Anisol 3 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Hierauf wird die klare Flüssigkeit mit wenig mittelsiedendem Ligroin versetzt und abgekühlt. Die ausgeschiedenen Krystalle bestehen aus Norcantharidin. Aus dem Filtrat scheiden sich innerhalb von 4 Tagen Krystalle ab, die

nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Ligroin bei 204° schmelzen und mit dem Hydrierungsprodukt des Adduktes Cyclopentadien-Pyrocinchonsäure-anhydrid identisch sind.

#### H. Indifferenz von Cantharidin gegen Aluminiumchlorid

2 g Cantharidin (Schmp. 213—215°, Präparat Merck, Darmstadt. Erg. B. 5, Ph. Helv. V) werden mit 150 ccm Schwefelkohlenstoff und 5 g pulverisiertem Aluminiumchlorid 14 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Die Aufarbeitung des Ansatzes geschieht genau in der beim Umlagerungsversuch des Isocantharidins geschilderten Weise. Dabei ergibt sich, daß das Cantharidin nicht verändert worden ist. Der Mischschmelzpunkt des zurückgewonnenen Produktes mit dem des verwendeten Cantharidins zeigt keine Depression.