

# Die Isomeren des Cantharidins

(II. Mittheilung über das Cantharidin)

von

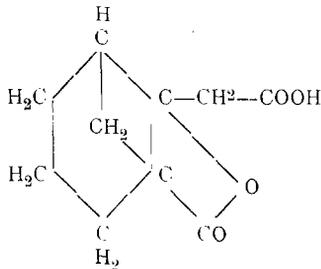
Dr. **Hans Meyer.**

Aus dem chemischen Laboratorium der k. k. deutschen Universität zu Prag.

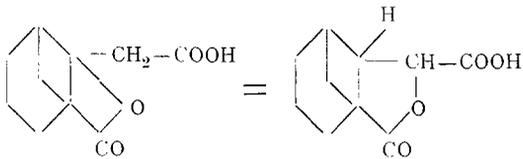
(Vorgelegt in der Sitzung am 17. November 1898.)

## I. Zur Kenntniss der Cantharsäure.

In einer früheren Mittheilung<sup>1</sup> habe ich für das Cantharidin die Formel



zu begründen versucht und für den Übergang dieser Substanz in die isomere Cantharsäure die Gleichung



angegeben.

Zur Stütze der damit ausgesprochenen Ansicht über die Constitution der Cantharsäure habe ich nunmehr die folgenden,

<sup>1</sup> M. 18, 393.

von der supponirten Formel geforderten Thesen zu beweisen unternommen:

»Die Cantharsäure, welche an Stelle des stark gespannten  $\beta$ -Lactonringes ein fünfgliedriges System enthält, muss sich leicht und glatt aus Cantharidin darstellen lassen und muss das der Formel  $C_{10}H_{12}O_4$  entsprechende Moleculargewicht besitzen«.

»Die Stabilität des  $\gamma$ -Lactonringes muss eine grössere sein als diejenige der entsprechenden Gruppe im Cantharidin«.

»Das Verschwinden des tertiären Hydroxyls der Cantharidinsäure muss in dem Verhalten der Cantharsäure zum Ausdrucke kommen«.

»Die Cantharsäure muss den Charakter einer gesättigten Verbindung besitzen«.

»Die gegebene Formel muss endlich die Existenzmöglichkeit, die Bildungsweise und Constitution des Isocantharidins von Anderlini und Ghio<sup>1</sup> leicht erklärbar erscheinen lassen«.

### Überführung des Cantharidins in Cantharsäure.

Piccard, der Entdecker der Cantharsäure, erhielt die Substanz durch drei- bis achtstündige Einwirkung von Jodwasserstoffsäure (1·7—1·9 spec. Gew.) bei 100°, nach ziemlich complicirter Reinigung neben Harz und jodhaltigen Nebenproducten.<sup>2</sup>

Später hat Homolka<sup>3</sup> durch Anwendung stärker concentrirter Jodwasserstoffsäure (1·96) die Reactionsdauer etwas abgekürzt und zur Isolirung der Cantharsäure einen weniger umständlichen Weg eingeschlagen.

Endlich fand Anderlini im Vereine mit Ghio<sup>4</sup> in der Chlorsulfonsäure ein bequemes Mittel, um die Isomerisation, welche nach dem Verfahren von Piccard—Homolka ziemlich precär ist, zu einer leicht durchführbaren und in Bezug auf Ausbeute sehr expeditiven Reaction zu gestalten.

<sup>1</sup> Gaz. chim. it. 21, II, 58 und Ber. 24, 1997.

<sup>2</sup> Ber. 10, 1505.

<sup>3</sup> Ber. 19, 1086.

<sup>4</sup> Gaz. chim. it. 21, II, 52.

Schliesslich gibt dieser Forscher auch beiläufig an,<sup>1</sup> Cantharsäure mittelst Salzsäure, Schwefelsäure und Salpetersäure erhalten zu haben.

Die — ein wenig modificirte — elegante Methode Anderlini's und Ghio's macht es möglich, bis zu 70%, Cantharsäure zu isoliren, wobei die Umlagerung bei Zimmertemperatur und fast ohne Bildung von Nebenproducten verläuft.

Folgende Vorschrift liefert zuverlässige Resultate:

Je 2 g fein geriebenes Cantharidin werden langsam in 10 g mittelst Eis gekühlter Chlorsulfonsäure gelöst und im verschlossenen Kölbchen 3½ Stunden lang in der Kälte stehen gelassen. Die Lösung darf alsdann nur schwach gelb gefärbt sein. Nun wird vorsichtig auf die fünffache Menge Eis gegossen, welches sich in einem Kochkolben unter dem Abzuge befindet.

Nachdem die Zersetzung des Schwefelsäurechlorides beendet ist und alles Eis sich gelöst hat, erwärmt man die Flüssigkeit auf dem kochenden Wasserbade, bis das ursprünglich milchig getrübt Liquidum klar geworden ist. Dabei verflüchtigen sich, wie man dem Geruche nach schliessen muss, geringe Mengen von Cantharen.

Nach einer halben Stunde hat sich etwas unverändertes Cantharidin — öfters nur Spuren — ausgeschieden, von dem heiss durch ein gehärtetes Filter abfiltrirt wird.

Beim Erkalten scheidet sich ein Theil der gebildeten Cantharsäure in schwach gelblich gefärbten Krystalldrusen ab (A).

Um die noch gelösten Antheile der Säure zu gewinnen, verdünnt man mit Wasser, fällt die Hauptmenge der Schwefelsäure durch festen Ätzbaryt und kocht das Filtrat dreimal mit je 100 cm<sup>3</sup> Chloroform eine Stunde lang am Rückflusskühler.

Die nach dem Abdestilliren des Extractionsmittels restirende weissliche Krystallmasse, welche ausser Cantharsäure noch geringe Mengen einer leicht schmelzenden, chlorhaltigen Substanz enthält, wird in siedendem Wasser gelöst und mit wenig Thierkohle entfärbt. Man filtrirt und lässt 12 Stunden stehen.

---

<sup>1</sup> Gaz. chim. it. 23, I, 121.

Das Filtrat von der ausgeschiedenen Cantharsäure wird zum Umkrystallisiren der Ausscheidung *A* verwendet. Die Mutterlauge wird zur Trockne gebracht und die geringe Menge noch in ihr enthaltenen Substanz durch Aufstreichen auf Thon und Umkrystallisiren gereinigt.

Die Ausbeute beträgt bis zu 70%; der Rest des Cantharidins scheint grösstentheils als Cantharen verflüchtigt zu werden. Der Barytniederschlag enthält kein organisches Salz.

Die so erhaltene Cantharsäure zeigt die in der Literatur angegebenen Eigenschaften. Aus Wasser krystallisirt, bildet sie grosse, büschelförmig gruppirte Platten; der Schmelzpunkt liegt nicht ganz scharf bei 274—276° (uncorr.). Sie bildet leicht übersättigte Lösungen.

Um Sicherheit darüber zu gewinnen, dass das Product der Umwandlung des Cantharidins nicht etwa ein Polymeres des letzteren sei, habe ich Moleculargewichtsbestimmungen der Cantharsäure ausgeführt. Als Lösungsmittel diente Aceton. Die Bestimmungen wurden im Beckmann'schen Apparate vorgenommen.

Ver- such	Gewicht des Lösungs- mittels	Gewicht der Substanz	Siede- punkts- Er- höhung	Con- stante	Moleculargewicht	
					gefunden	berechnet für $C_{10}H_{12}O_4$
1	11·483	0·1173	0·092	16·7	185	196
2	11·483	0·1520	0·12	»	184	»
3	11·483	0·2696	0·20	»	196	»

Die Reinheit des verwendeten Präparates wurde durch Titration controlirt.

0·3428 g verbrauchten 17·3  $cm^3$  Zehntelnormal-Kalilauge.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_9H_{11}O_2COOH$
KOH . . . . .	28·3	28·6

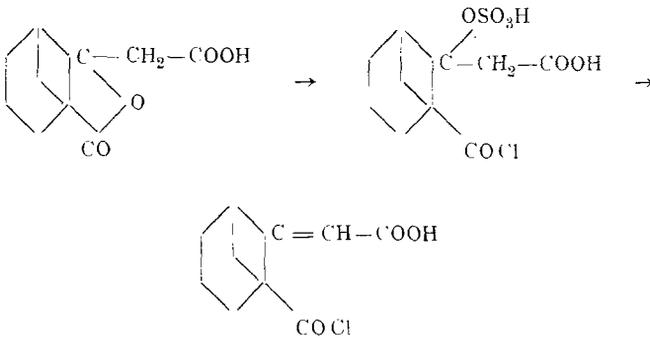
Daraus berechnet sich das Moleculargewicht:

	Gefunden	Berechnet
Mol.-Gew. . . . .	198	196

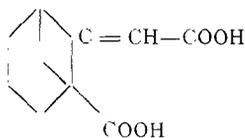
Somit erscheint es sichergestellt, dass das Cantharidin schon bei Zimmertemperatur in kurzer Zeit glatt in die einbasische Cantharsäure übergeht, welcher das gleiche Moleculargewicht  $C_{10}H_{12}O_4$  zukommt.

### Stabilität des $\gamma$ -Lactonringes der Cantharsäure.

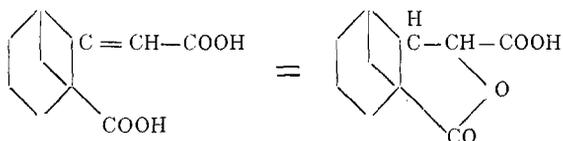
Die Einwirkung der Chlorsulfonsäure auf das Cantharidin, ebenso wie diejenige der Jodwasserstoffsäure, verläuft offenbar so, dass das Cantharidin vorübergehend das Sulfuryloxychlorid addirt, worauf der  $SO_3H$ -Rest mit dem einen  $\alpha$ -Wasserstoffatome als Schwefelsäure abgespalten wird:



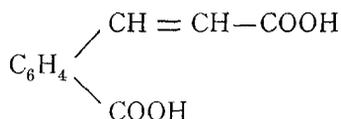
Durch die entstehende Schwefelsäure, eventuell erst beim Eingiessen in Wasser wird dieses Säurechlorid in die ungesättigte Säure



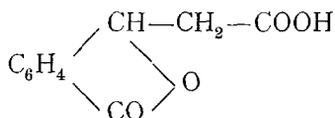
verwandelt, welche sich sofort in das isomere Lacton umwandelt:



ähnlich wie die Orthozimmtsäure



leicht in Benzhydrylessigcarbonsäureanhydrid



übergeht.<sup>1</sup>

Der so entstandene  $\gamma$ -Lactonring ist sehr beständig und daher kommt es, dass man selbst aus stark alkalischen Lösungen nur einbasische Salze erhält (Piccard<sup>2</sup>) und dass die Cantharidinsäure nur einen Monomethyläther liefert (Homolka<sup>3</sup>).

Cantharidin wird dagegen von überschüssigem Alkali zu einer Dicarbonsäure aufgespalten, dergestalt, dass man bei der Titration einer mit überschüssiger Lauge gekochten Probe einen ziemlich genau  $1\frac{1}{2}$  Carboxylen entsprechenden Werth erhält, und der gleichen Alkalimenge entspricht die Verseifungszahl des Dimethylesters.

0.437 g Cantharidin verbrauchten nach dem Neutralisiren und halbstündigem Kochen mit überschüssiger Lauge noch 0.066 g KOH.

In 100 Theilen:

	Berechnet für $\frac{1}{2}$ COOH	Gefunden
KOH . . . . .	14.3	15.1

<sup>1</sup> B. 10, 2200. — M. 9, 530.

<sup>2</sup> B. 11, 2122.

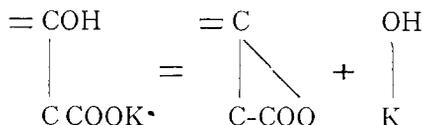
<sup>3</sup> B. 19, 1087.

0·384 g Dimethylcantharidin wurden durch einstündiges Kochen mit alkoholischer KOH verseift. — Verbraucht wurden 0·140 g KOH.

In 100 Theilen:

	Berechnet für $1\frac{1}{2}$ COOH	Gefunden
KOH . . . . .	34·95	36·5

Diese Erscheinung erklärt sich so, dass nur bei einem gewissen Überschusse von freiem Alkali die Dicarbonsäure als solche beständig ist; bei fortschreitender Abstumpfung des Alkalis wird ein immer wachsender Theil der Substanzmenge in Lactonsäure verwandelt, wodurch wieder Kali freigemacht wird:



Gleichgewicht tritt ein, wenn etwa ein Viertel der Gesamtmenge an Cantharidin »zugeklappt« ist; in diesem Momente zeigt der Indicator Neutralität an.

Neutralisirte Lösungen von Cantharidin enthalten daher etwa 75% zweibasisches neben 25% einbasischem Salz und die durch Fällung aus neutralisirten Lösungen erhaltenen Producte ebenso, wie die durch Mischen berechneter Mengen von Cantharidin und Base beim Eindampfen erhaltenen Salze sind nicht rein, sondern enthalten viel freies Cantharidin, das aus dem schwachen Lactonsäuresalz durch hydrolytische Spaltung entsteht.<sup>1</sup>

Daher kommt es auch, dass, wie ich in meiner ersten Abhandlung hervorgehoben habe,<sup>2</sup> durch directes Titriren neutralisirtes Cantharidin bei der Esterificirung ein Gemisch von Dimethyläther und Säure, aber keinen Monoäther liefert. Auch bei

<sup>1</sup> Aus diesem Grunde verdienen Formeln und Beschreibung der zahlreichen von Dragendorff und Masing (Archiv f. Pharm. 182, 233 und 183, 215) dargestellten Cantharidinsalze kein Vertrauen (vergl. auch Liebreich, Therapeutische Monatshefte, 1891, 176).

<sup>2</sup> M. 18, 400.

der Alkylierung des Homolka'schen Silbersalzes<sup>1</sup> konnte ich nur mässige Ausbeute — an Dimethylcantharidin — erzielen.

Während also das Cantharidin beim Zurücktitriren alkalischer Lösungen etwa 50<sup>0</sup>/<sub>0</sub> des zweiten Carboxyls nachweisen lässt, wird die Cantharsäure nur zu etwa 10<sup>0</sup>/<sub>0</sub> aufgespalten, d. h. eine neutralisirte Lösung der Säure enthält höchstens 5<sup>0</sup>/<sub>0</sub> zweibasisches Salz.

0·3428 g durch directe Titration neutralisirter Cantharsäure verbrauchten nach halbstündigem Kochen mit überschüssiger Lauge noch 1·7 cm<sup>3</sup> zehntelnormaler Kalilauge, dann nichts mehr.

In 100 Theilen:

	<u>Gefunden</u>	<u>Berechnet für</u> <u>1/2 COOH</u>	
KOH . . . . .	2·82	2·86	

Die Cantharsäure stellt sich mit diesem Verhalten in die Reihe anderer Lactone aus verwandten Körperclassen, wie der  $\alpha$ -Oxycamphoronsäure, von welcher vor Kurzem Baeyer und Villiger fanden,<sup>2</sup> dass »der Neutralisationspunkt nicht mehr genau erkennbar ist, wenn mehr Kali zugesetzt wird, als der Sättigung der freien Carboxylgruppen entspricht, was wohl der Rückbildung des Lactonringes unter Abspaltung von Alkali zuzuschreiben ist«.

Ihre bei der Titration gefundenen Zahlen:

Gefunden . . . . .	22·35 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
Berechnet für	} zweibasisch . . 20·68
	} dreibasisch . . 31·03

zeigen analoge Werthe, wie die für Cantharsäure ermittelten; die  $\alpha$ -Oxycamphoronsäure bildet danach 5·4<sup>0</sup>/<sub>0</sub> primäres Salz.

Wir müssen annehmen, dass bei genügend grossem Kaliüberschuss alle Lactonringe gesprengt werden, wird doch selbst

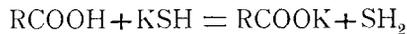
<sup>1</sup> B. 19, 1083.

<sup>2</sup> B. 30, 1958.

im Phenolphthalein durch grosse Kalimengen Säurebildung veranlasst.

Wenn es daher gelingt, eine passende Reaction aufzufinden, mittelst deren man das Lacton in der alkalischen Lösung selbst beobachten kann — wie sich ja beim Phenolphthalein die Ringsprengung durch das Verschwinden der rothen Farbe der Lösung verräth — so muss man im Stande sein, das Vorhandensein des zweiten Carboxylrestes in der Cantharsäure noch mit grösserer Sicherheit, als durch die Titration, zu diagnosticiren.

Nun hat bekanntlich Fritz Fuchs<sup>1</sup> eine schöne Methode ausgearbeitet, mittelst welcher der durch Säuren aus Kalium-sulphydratlösungen nach der Gleichung



entwickelte Schwefelwasserstoff gemessen und dadurch die in einer Substanz enthaltene Menge von Carboxyl quantitativ ermittelt werden kann.

Der allgemeinen Anwendbarkeit der Methode steht die Unlöslichkeit oder Schwerlöslichkeit mancher Säuren in der Sulphydratlösung im Wege; es ist aber selbstverständlich, dass die Methode niemals zu hohe, sondern nur höchstens zu niedrige Zahlenwerthe liefern kann.

Im Allgemeinen sind Lactone in der KSH-Solution unlöslich und zeigen daher Phtalid, Meconin, Phenolphthalein und Cantharidin im Fuchs'schen Apparate keinerlei Reaction;<sup>2</sup> mit Cantharsäure aber erhielt ich sehr befriedigende Resultate.

### **Einwirkung von Kaliumsulphydratlösung auf Cantharsäure.**

Cantharsäure löst sich leicht im Fuchs'schen Reagens. Der entwickelte Schwefelwasserstoff wurde nach der Luftverdrängungsmethode bestimmt.

I. 0·1059 g gaben 12 *cm*<sup>3</sup> Gas bei 21° C. und 746 *mm* Barometerstand.

<sup>1</sup> M. 9, 1132. M. 9, 1143. M. 11, 363.

<sup>2</sup> Nach Versuchen, welche Herr Krzmař im hiesigen Laboratorium angestellt hat.

II. 0·1045 g gaben 12·8  $cm^3$  Gas bei 24° C. und 745 mm Barometerstand.

III. 0·1119 g gaben 12  $cm^3$  Gas bei 24° C. und 745 mm Barometerstand.

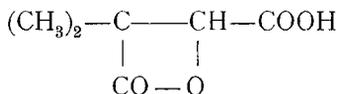
In 100 Theilen:

	Gefunden			Berechnet für	
	I	II	III	1 COOH	2 COOH
Schwefelwasserstoff . . . . .	30·26	32·3	28·56	17·34	34·18

Diese Resultate lassen es zweifellos erscheinen, dass in der Cantharsäure neben dem freien Carboxyl eine Lactongruppe vorhanden ist, welche im Vergleich zum Cantharidin gegen die Aufspaltung durch Alkali einen fünfmal so grossen Widerstand leistet, daher eine  $\gamma$ -Lactongruppe sein muss.

Zur Zeit meiner ersten Mittheilung über den Gegenstand war das Cantharidin das einzige bekannte nichtaromatische  $\beta$ -Lacton und es musste auffallen, dass dasselbe, im Gegensatz zu allen übrigen Vertretern dieser Körperklasse, verhältnissmässig schwer Kohlensäureabspaltung erleidet.

Inzwischen haben nun Baeyer und Villiger<sup>1</sup> das  $\beta$ -Lacton der asymmetrischen Dimethyläpfelsäure



dargestellt, welches ohne merkliche Kohlensäureabspaltung bei 250—260° destillirt werden konnte.<sup>2</sup>

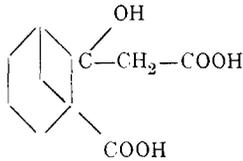
Auch in dieser Beziehung zeigt also unsere Substanz den fettkörperähnlichen Charakter der vollkommen hydrierten Benzolderivate.

<sup>1</sup> B. 30, 1954.

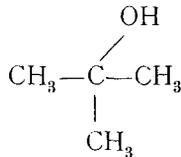
<sup>2</sup> Übrigens werden auch  $\gamma$ -Lactone öfters sehr leicht — schon durch Kochen mit Wasser — unter  $\text{CO}_2$  Abspaltung zersetzt, wie z. B. die Isocarbo-pyrotitarsäure. (Knorr, B. 22, 164.) Vergl. auch Ann. 303, 145.

Wie schon seinerzeit hervorgehoben wurde, zeigt das Cantharidin auch Oxydationsmitteln gegenüber das Verhalten einer substituirten Essigsäure  $C_8H_9O_2-CH_2COOH$  und ist selbst gegen kochende Sodapermanganatlösung resistent.

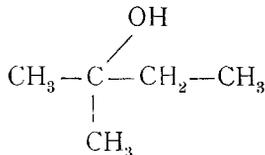
Dies wird vollständig verständlich, wenn man sich die Analogie der Cantharidinsäureformel



mit derjenigen des Trimethylcarbinols



und des tertiären Amylalkohols



vergegenwärtigt, welche ebenfalls von 4procentiger Permanganatlösung selbst bei Zusatz von Alkali und selbst in der Wärme unangegriffen bleiben.

In all diesen Verbindungen bildet eben das resistente tertiäre Hydroxyl den einzigen Angriffspunkt für das Oxydationsmittel.<sup>1</sup>

Die Cantharsäure, aus dem vollkommen gesättigten Cantharidin durch ein Reduktionsmittel — Jodwasserstoffsäure — erhältlich, kann auch keine doppelten Bindungen enthalten.

Dementsprechend zeigte sich auch Brom in Chloroform-, Schwefelkohlenstoff- und Eisessiglösung vollkommen ohne Wirkung auf diesen Körper.

<sup>1</sup> Vergl. auch Ann. 289, 355 und 360.

Andererseits aber ist vorauszusehen, dass die Cantharsäure, welche nicht mehr den tertiären Kohlenstoff enthält, bei welcher vielmehr der Brückensauerstoff der Lactongruppe an ein secundäres C-Atom geknüpft ist, gegen das Baeyer'sche Reagens nicht unempfindlich sein werde.

Thatsächlich wird die Substanz von Sodapermanganat schon in die Kälte fast augenblicklich unter Braunsteinabscheidung angegriffen.

Das Oxydationsproduct bildet eine syrupöse Säure, welche leichtlösliche Salze liefert und deren Untersuchung im Gange ist.<sup>1</sup>

## II. Über Isocantharidin.

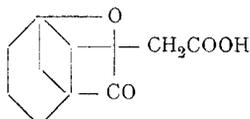
Anderlini und Ghio haben<sup>2</sup> durch dreistündiges Erhitzen der Cantharsäure mit Acetylchlorid im Rohre bei 135° ein weiteres Isomeres des Cantharidins erhalten, welches sie als Säureanhydrid erkannt haben und Isocantharidin benennen.

Die Darstellung gelingt ganz leicht nach der Vorschrift der Entdecker. Um rasch reines, krystallisiertes Isocantharidin zu erhalten, erscheint es zweckmässig, das Rohproduct in Aceton zu lösen und das Letztere bei Zimmertemperatur verdunsten zu lassen. Man erhält so grosse, farblose Platten vom Schmelzpunkte 76° und vollkommener Reinheit.

### Moleculargewichtsbestimmung.

Dieselbe wurde sowohl nach der Siedepunkts-, wie nach der Gefrierpunktmethode vorgenommen und lieferte den Beweis, dass thatsächlich ein Körper  $C_{10}H_{12}O_4$  vorliegt.

<sup>1</sup> Diese leichte Oxydirbarkeit lässt auch die immerhin noch mögliche Formel für die Cantharsäure



höchst unwahrscheinlich erscheinen, aus deren Aufspaltung wieder nur eine tertiäre Alkoholgruppe resultiren könnte.

<sup>2</sup> Gaz. chim. it. 21, II, 58. — B. 24 1999.

## Siedepunktserhöhung in Aceton.

Apparat von Beckmann.

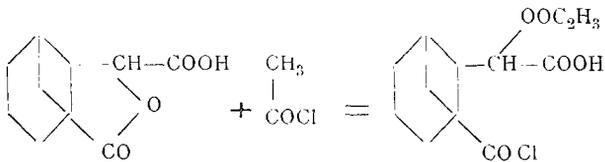
Versuch	Gewicht der Substanz	Gewicht des Lösungsmittels	Siedepunktserhöhung	Molekulargewicht	
				gefunden	berechnet
1	0·1871	10·1572	0·134	229	196
2	0·1874	10·1572	0·14	220	.

## Gefrierpunktserniedrigung in Eisessig.

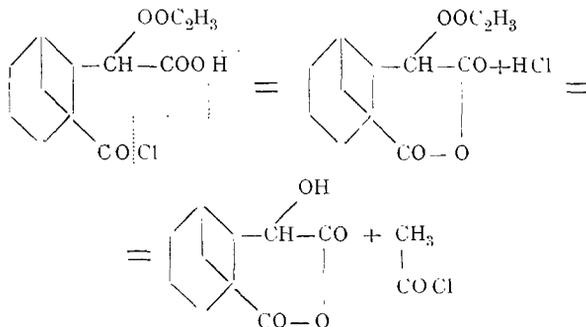
Apparat von Eykmann.

Gewicht der Substanz	Eisessig	Depression	Molekulargewicht	
			gefunden	berechnet
0·1178	16·0385	0·03	183	196

Die Bildungsweise dieser Substanz ist jedenfalls so zu denken, dass die Cantharsäure erst Acetylchlorid addirt:



Hierauf wird Salzsäure abgespalten, welche den gebildeten Essigester unter Regeneration des Acetylchlorids verseift:



Thatsächlich ist in den Röhren nach der Reaction kein Druck vorhanden.

Der Formel entsprechend und conform den Beobachtungen Anderlini's und Ghiro's an den Salzen der Substanz, liefert dieselbe bei der Titration Zahlenwerthe, welche einer Dicarbonsäure entsprechen.

Das in Alkohol gelöste Isocantharidin wurde drei Viertelstunden mit überschüssiger zehntelnormaler Kalilauge gekocht und alsdann zurückgemessen.

0·341 g verbrauchten 35·5  $cm^3$  zehntelnormale KOH.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für
	<u>          </u>	<u>2 COOH</u>
KOH . . . . .	58·3	57·5

Daraus ergibt sich das Moleculargewicht:

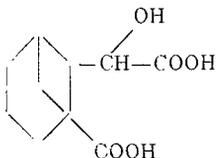
$$\text{M.-G.} = 192,$$

während sich für  $C_{10}H_{12}O_4$ :

$$\text{M.-G.} = 196$$

berechnet.

Das dem Isocantharidin entsprechende Hydrat:



haben Anderlini und Ghiro durch Kochen des Anhydrids mit Wasser erhalten. Es ist mir indessen nicht gelungen, auf diese Weise zu einem vollkommen reinen Producte zu gelangen; es wird hievon noch weiter unten die Rede sein.

Auf folgende Art kann man hingegen recht leicht ein ganz reines Präparat gewinnen.

Isocantharidin wird in eine kochende 10procentige Lösung von Baryumacetat eingetragen. Die Substanz löst sich auf und

beim fortgesetzten Erhitzen scheidet sich allmählig das schon von Anderlini und Ghio beschriebene Baryumsalz als feiner, blättriger Niederschlag aus, welcher nach dem Erkalten mit Wasser gewaschen und zu seiner Reinigung in verdünnter Essigsäure gelöst wird.

Man filtrirt, eventuell nach dem Entfärben mit Thierkohle, und versetzt das wasserklare Filtrat mit Ammoniak bis zur bleibenden Trübung. Bald scheidet sich dann das Barytsalz vollkommen rein in glänzenden, weissen Plättchen ab.

Das gewaschene Salz wird nun im Scheidetrichter mit Wasser aufgeschlemmt und mit der berechneten Menge Schwefelsäure versetzt, Äther zugegeben und ausgeschüttelt.

Nach nochmaligem Zusatz von Äther ist die ganze Menge der Isocantharidinsäure in das Lösungsmittel übergegangen.

Man lässt bei Zimmertemperatur den Äther sich verflüchtigen und entfernt die mitextrahirte Essigsäure durch Stehenlassen des Präparates im Vacuum über Ätzkalk.

Die Isocantharidinsäure krystallisirt in farblosen Kryställchen aus, die in warzenförmige Büschel vereint sind. Der Schmelzpunkt liegt ziemlich unscharf bei  $155-160^{\circ}$ , wobei Wasserabspaltung und Rückverwandlung in Isocantharidin stattfindet, wie dies auch Anderlini und Ghio constatirt haben. Der beim Erkalten krystallinisch erstarrte Inhalt des Capillarröhrchens wird bei erneutem Anwärmen bei  $75^{\circ}$  wieder flüssig.

Diese Anhydrisirung erfolgt aber auch schon bei längerem Erhitzen der Isocantharidinsäure auf  $95-100^{\circ}$  und ist es mir daher nicht möglich gewesen, den Angaben folgend, welche Anderlini und Ghio über die Substanz machen, durch Trocknen das Krystallwasser des Körpers  $C_{10}H_{14}O_5 + H_2O$  zu entfernen.

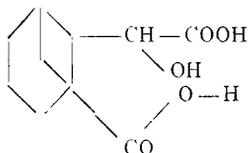
Die Säure verlor vielmehr im Wasserbadtrockenkasten constant an Gewicht, wobei der Schmelzpunkt successive bis auf  $74^{\circ}$  sank und blieb auch nach der vollständigen Anhydrisirung nicht beständig: Das entstandene Isocantharidin ist schon bei  $100^{\circ}$  reichlich flüchtig und konnte in geeigneter Weise als in feinen Nadeln anschliessendes Sublimat erhalten werden.

### Moleculargewichtsbestimmung der Isocantharidinsäure.

Dieselbe wurde nach dem Gefrierpunktsverfahren im Eykman'schen Apparate vorgenommen. Als Lösungsmittel diente Phenol, Constante 76.

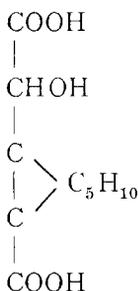
Substanz	Phenol	Depression	Moleculargewicht	
			Gefunden	Berechnet
0·1467 g	12·307 g	0°475 C.	203	232

Die Isocantharidinsäure muss ihrer Bildungsweise nach als Hydrat der Cantharsäure



aufgefasst werden.

Daraus folgt, dass sie eine substituierte Glutarsäure darstellt:



und daher trotz der Leichtigkeit, mit der sie in Isocantharidin übergeht, gegen Soda-Anhydrid beständig sein muss.

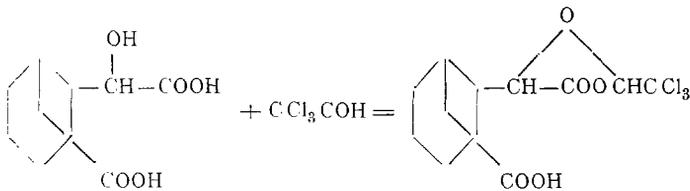
Oddo und Manuelli<sup>1</sup> haben nämlich gefunden, dass 1·4 Dicarbonsäuren in schwach alkalischer Lösung durch Essigsäure in die meist unlöslichen Anhydride verwandelt werden, welche Reaction in der Glutarsäurereihe ausbleibt.

<sup>1</sup> Atti della R. Ac. dei Lincei [5] V, 2, 264; cf. G. Blanc, Bull. soc. chim. 19, 287. — Die Bemerkungen von Auwers, B. 31, 2113, beziehen sich nur auf alkylsubstituierte Glutarsäuren.

Isocantharidinsäure wurde in wenig überschüssiger Sodalösung mit Essigsäureanhydrid versetzt. Die Lösung blieb klar und gab auch an Äther kein Isocantharidin ab.

In saurer Lösung findet hingegen rasch Anhydridbildung statt: Nach Zusatz von Essigsäureanhydrid zu einer Eisessiglösung der Säure war die Reaction bei Zimmertemperatur nach wenigen Stunden beendet. Das gebildete Isocantharidin krystallisirte sofort aus, nachdem mittelst Methylalkohol die Hauptmenge des Lösungsmittels als Essigäther entfernt und der Rückstand über Kalk im Vacuum eingedunstet worden war. Ein Acetylproduct konnte nicht isolirt werden.

Auch der Versuch, die Säure mittelst wasserfreien Chlorals zu einem Chloralid zu condensiren:



um so die Substanz als  $\alpha$ -Oxysäure zu charakterisiren (Methode von Wallach<sup>1</sup>), scheiterte an der geringen Beständigkeit der Dicarbonsäure; das Chloral wirkte bei 100°, wie bei Zimmertemperatur bloss wasserentziehend.

Die Definition der Isocantharidinsäure als Cantharsäurehydrat lässt die Verwandelbarkeit derselben in letztere möglich erscheinen.

Die Umwandlung erfolgt auch thatsächlich leicht und mit quantitativer Ausbeute.

### Rückverwandlung von Isocantharidin in Cantharsäure.

Das Hydrat der Cantharsäure zeigt eine verhältnissmässig grosse Beständigkeit.

Während die Cantharidinsäure so labil ist, dass sie aus ihren wässrigen Lösungen nicht isolirt werden kann, sich

<sup>1</sup> Ann. 193, 1; vergl. auch Robert Schiff, B. 31, 1305.

vielmehr beim Erhitzen ihrer Solutionen rasch unter Verwandlung in Cantharidin anhydrisirt, kann die Isocantharidinsäure längere Zeit ohne wesentliche Veränderung mit Wasser gekocht werden.

Setzt man jedoch dieses Erhitzen 30 Stunden hindurch fort, so tritt vollständige Lactonisirung ein und beim Eindampfen der Lösung erhält man direct völlig reine Cantharsäure vom Schmelzpunkte  $270-273^{\circ}$ , die völlig frei ist von zweibasischer Säure.

0.175 g Substanz verbrauchten  $8.8 \text{ cm}^3$  zehntelnormaler KOH.

In 100 Theilen:

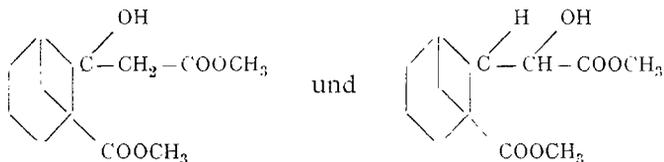
	Berechnet	Gefunden
KOH . . . . .	28.6	28.2

Dieses Verhalten der Isocantharidinsäure bildet den Grund, wesshalb man beim Kochen des Isocantharidins nicht darauf rechnen kann, ein reines Präparat der Dicarbonsäure zu erzielen, denn noch ehe alles Isocantharidin aufgespalten ist, hat sich schon ein Theil der Substanz weiter in Cantharsäure umgewandelt, und eine quantitative Trennung dieser drei Körper erscheint kaum durchführbar.

Rascher als durch Kochen mit Wasser kann die Isomerisation durch Digeriren mit verdünnten Mineralsäuren erzielt werden; in wenigen Minuten ist alsdann die Lactonisirung beendet.

Anderlini und Ghio haben kurz einen Dimethylester des Isocantharidins beschrieben, welcher in Schmelzpunkt, Löslichkeitsverhältnissen u. s. w. vollkommene Übereinstimmung zeigt mit dem Dimethylcantharidin.

Es wird sehr interessant sein, diese beiden isomeren Ester



zu vergleichen; vorläufig habe ich aber leider das Dimethylisocantharidin nur als Öl erhalten.

Fassen wir die Ergebnisse der vorliegenden Studie zusammen, so gelangen wir zu den folgenden Resultaten:

»Nach dem Verfahren von Anderlini und Ghio lässt sich das Cantharidin mit sehr guter Ausbeute, in kurzer Zeit und bei Zimmertemperatur in Cantharsäure überführen.

Die Cantharsäure hat das Moleculargewicht der Formel  $C_{10}H_{12}O_4$  und ist daher ein wahres Isomeres des Cantharidins.

Sie ist eine einbasische  $\gamma$ -Lactonsäure, welche von nicht überschüssigem Kali nur schwer (zu etwa 5%) aufgesprengt wird.

Der Brückensauerstoff des Lactonringes greift in ein secundäres Kohlenstoffatom ein, in Folge dessen die Cantharsäure leicht (zu einer syrupösen Säure) oxydirt werden kann, im Gegensatze zum Cantharidin.

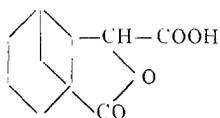
Die Bildungsweise der Substanz durch Einwirkung von Jodwasserstoffsäure auf ihr Isomeres, sowie ihr Verhalten gegen Bromlösungen lassen sie als vollkommen gesättigt erscheinen.

Das nach Anderlini und Ghio aus Cantharsäure mittelst Acetylchlorid erhältliche Isocantharidin ist das Anhydrid einer Dicarbonsäure, welche die Hydratform der Cantharsäure repräsentirt.

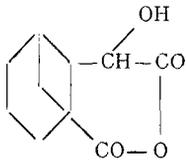
Durch kurzes Erwärmen mit verdünnten Mineralsäuren oder durch 30stündiges Kochen mit Wasser wird das Isocantharidin wieder vollständig in Cantharsäure rückverwandelt.

Die Isocantharidinsäure qualificirt sich dem Reagens von Oddo und Manuelli gegenüber als 1·5 Dicarbonsäure; sie wird hingegen schon durch Erwärmen auf 95—100°, sowie durch Essigsäure bei Zimmertemperatur anhydrisirt. Das entstehende Isocantharidin lässt sich unzersetzt bei 100° sublimiren«.

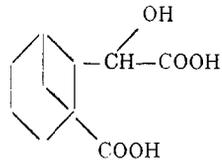
Auf Grund dieser Beobachtungen glaube ich mich berechtigt, für die Cantharsäure, das Isocantharidin und die Isocantharidinsäure die Formeln:



Cantharsäure,



Isocantharidin,



Isocantharidinsäure

aufzustellen.

Eine nächste Untersuchung wird sich vor Allem mit den Estern und Amidderivaten dieser drei Substanzen und des Cantharidins zu beschäftigen haben.