

Mitteilung aus dem pharmazeutischen Institut
der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität.

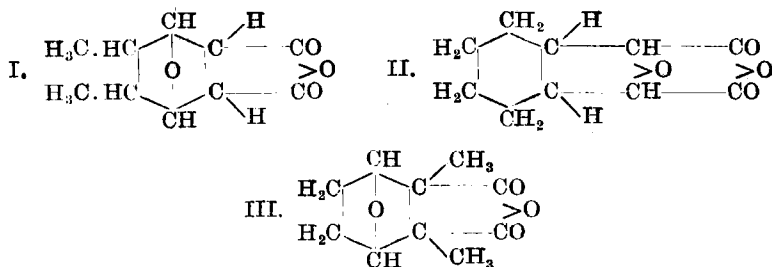
56. Beiträge zur Kenntnis des Kantharidins.

Von Walter Rudolph.

(5. Mitteilung über Kantharidin.)

(Eingegangen den 19. VII. 1916.)

In seiner Abhandlung über die Konstitution des Kantharidins stellt J. G a d a m e r¹⁾ drei Formeln für das Kantharidin auf, ohne sich vorläufig für eine von diesen endgültig zu entscheiden.



Die drei Formeln lassen die verschiedenen Umsetzungen des Kantharidins, die in dieser und in einer weiteren Abhandlung²⁾ beschrieben sind, gleich gut erklären bis auf folgende Punkte, bei denen sich bald die eine, bald die andere Formel überlegen zeigt.

Bei der pyrogenen Zersetzung der Hydrobromkantharsäure erhält man nur eine Kantharsäure. Formel I läßt jedoch theoretisch die Möglichkeit der Bildung zweier isomerer Säuren zu, die sich durch die verschiedene Lage der Doppelbindung unterscheiden würden.

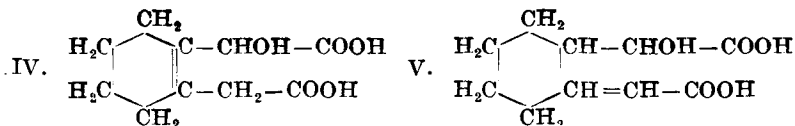
Die optischen Verhältnisse bei der Bildung der Isokantharidinsäure aus optisch aktiver Kantharsäure und bei der Umwandlung von optisch aktivem Isokantharidin in Kantharsäure lassen sich am besten durch die Formel II erklären.

Andererseits macht Formel II nicht die Tatsache verständlich, daß Isokantharidinsäure (IV), die dann sehr dem Hydrat der Kanthar-

¹⁾ Arch. d. Pharm. 252, 609 (1914).

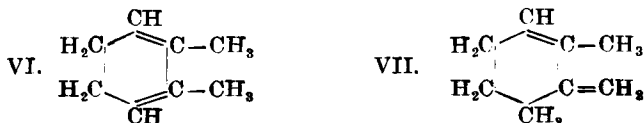
²⁾ Arch. d. Pharm. 252, 636 (1914). Siehe auch D a n e c k w o r t t, ebenda S. 632 und 663.

säure (V) — nur verschieden durch die Lage der Doppelbindung — ähneln würde, zwar leicht ein Anhydrid, das Isokantharidin, nicht aber ein Laktone bildet, während doch „Kantharsäurehydrat so außerordentlich leicht und ausschließlich zur Laktonebildung neigt“.



Sucht man sich die Kantharenbildung, die aus dem „Dibromid“ unter Einfluß von Aetzkalken vor sich geht, an Hand der drei Formeln zu erklären, so ergeben sich folgende Erwägungen.

Alle drei Formeln machen mindestens nicht gut die ungewöhnlich leichte Abspaltung der beiden Karboxylgruppen verständlich, wenn auch immerhin die Formeln II und III damit noch eher in Einklang zu bringen sind. Nimmt man für Kantharen, dessen Konstitution noch nicht feststeht, die von H a w o r t h¹⁾ (VI) und A u w e r s²⁾ (VII) aufgestellten Formeln an,



so läßt Formel II beide Bildungen erklären. Dagegen würde Formel III nur die Entstehung eines Kantharens der Formel VI zulassen. Formel I schließlich müßte bei Annahme der Formel VI und VII für Kantharen ganz außer Betracht fallen.

Schließlich machen dann nur Formel I und III die Entstehung von o-Xylol, das P i c c a r d³⁾ beim Erhitzen von Kantharidin mit Schwefelphosphor erhielt, verständlich, während die Bildung einer Xylolsäure⁴⁾ bei der pyrogenen Zersetzung des kantharsauren Baryums allein bei Annahme der Formel I möglich ist, und zwar dürfte alsdann die Säure nicht, wie H. M e y e r⁵⁾ annimmt, aber nicht beweist, α -Hemellithylsäure sein; denn deren Auftreten ließe sich aus keiner der drei Formeln einfach ableiten.

J. G a d a m e r schließt deshalb seine Abhandlung damit, daß neben der Formel des Kantharens zunächst „das von

¹⁾ Journ. chem. Soc. 103, 1242 (1913).

²⁾ Ber. 46, 2993 (1913).

³⁾ Ber. 12, 580 (1879).

⁴⁾ Ber. 11, 2122 (1878).

⁵⁾ Monatsh. f. Chem. 18, 410 (1897).

Piccard als Xylylsäure, von H. Meyer als α -Hemellithylsäure aufgefaßte pyrogene Zersetzungsprodukt des kantharsäuren Baryums aufgeklärt werden müßte, bevor eine der drei Formeln sich endgültig für das Kantharidin aufstellen ließe“.

Während Herr Geheimrat Professor Dr. Gadam er die pyrogene Zersetzung der Kantharsäure seinem eigenen Studium vorbehielt, hatte er die Güte, mir die Bearbeitung des Kantharens zu übertragen. Da dieses am besten aus dem „Dibromid“ $C_{10}H_{12}Br_2O_3$ durch Erhitzen mit Alkalilauge dargestellt wird, war es von Wichtigkeit, die Eigenschaften dieses Ausgangsmaterials noch etwas näher zu studieren.

Endlich erschien es wünschenswert, den von Anderlini¹⁾ durch Reduktion des Kantharidins nach der Methode von Ladenburg erhaltenen Körper $C_{10}H_{14}O_3$ zu untersuchen und seine chemische Natur zu ermitteln.

Zeitlich habe ich mich mit letzterem zuerst beschäftigt, und zwar als die Säureanhydridnatur des Kantharidins noch nicht einwandfrei festgestellt war.

Es soll daher auch mit diesem Anderlini'schen Reduktionsprodukt, das nunmehr Kantharidid genannt werden wird, begonnen werden.

Kantharidid: $C_{10}H_{14}O_3$.

Schon Homolka²⁾ hatte sich bei seinen Untersuchungen über das Kantharidin dahin ausgesprochen, daß in diesem eine Ketongruppe vorhanden sein müßte. Derselben Ansicht waren auch Anderlini³⁾ und Spiegel⁴⁾.

H. Meyer⁵⁾ konnte aber nachweisen, daß die von den Genannten aufgefundenen Ketonreaktionen des Kantharidins keinesfalls bestimmend für die Annahme einer Ketongruppe seien. Er kam vielmehr zu der Ueberzeugung, daß im Katharidin eine Laktongruppe vorliegen müsse. Durch die Untersuchungen von J. Gadam er⁶⁾ ist auch diese Annahme als unberechtigt widerlegt und die Säureanhydridnatur des Kantharidins festgestellt worden.

¹⁾ Gazz. chim. ital. 23; I., 121 (1893).

²⁾ Ber. 19, 1082 (1886).

³⁾ Ber. 23, 485 (1890).

⁴⁾ Ber. 25, 1486 und 2956 (1892); 26, 140 (1893).

⁵⁾ Monatsh. f. Chem. 18, 393 (1897).

⁶⁾ Arch. d. Pharm. 252, 609 (1914).

Anderlini¹⁾ suchte die Ketongruppe auch durch Reduktion des Katharidins nachzuweisen. Er fand, daß Kantharidin weder in wässriger noch in essigsaurer und alkalischer Lösung trotz Variation der Metalle von naszierendem Wasserstoff angegriffen wurde. Nur die Reduktion nach der Methode Ladenburg führte zu einem Erfolge. Dabei konnte er ein Reduktionsprodukt erzielen, dem er auf Grund der Elementaranalyse die Formel $C_{10}H_{14}O_3$ zuerkannte. Aber auch nach diesem Verfahren ließen sich nur 15—20% der angewandten Menge Kantharidin reduzieren, während der Rest unverändert wiedergewonnen werden konnte. Anderlini gibt dann noch in seinen Ausführungen an, daß das Reduktionsprodukt bei 129° schmolz und in heißem Wasser löslicher war als in kaltem, während Alkohol und Benzol es auch in der Kälte sehr leicht in Lösung brachten. Mit Schwermetallen gab es keine Reaktion. Nur Silbernitrat rief in ammoniakalischer Lösung eine Bräunung und einen Niederschlag, jedoch keinen Spiegel hervor.

Bei der Nachprüfung der Anderlini'schen Angaben konnte festgestellt werden, daß die Ausbeute im Durchschnitt sogar nur 10—15% des Ausgangsmaterials betrug, und daß ferner die bei 129° schmelzende Substanz stets in geringer Menge durch Kantharidin verunreinigt war. Erst nachdem dieses durch Fällung mit Barytwasser beseitigt war, krystallisierte Kantharidid aus wässriger Lösung in schönen, meist glänzenden Nadeln aus, die bei 123° sinterten und bei 126—127° klar geschmolzen waren.

Die sonstigen Eigenschaften entsprachen den von Anderlini angegebenen.

Die chemische Natur der Verbindung hat Anderlini nicht aufgeklärt.

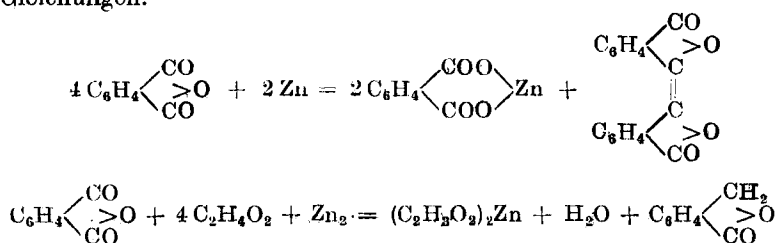
Nach den von J. Gadamers aufgestellten Katharidinformeln bestehen für den chemischen Vorgang bei der Reduktion zwei Möglichkeiten.

Entweder setzt die Reduktion an der Anhydridgruppe ein oder an dem noch übrigen vierten Sauerstoffatom. Nachdem dieses aber von J. Gadamers als ätherartig gebunden nachgewiesen worden ist, wird die Wahrscheinlichkeit dafür sehr gering. Um so mehr gewinnt dafür die erstere an Bedeutung. Der Vorgang konnte sich dann so wie bei der Reduktion des Phtalsäureanhydrids zu Phtalid abspielen. Wislicenus²⁾ reduzierte Phtalsäureanhydrid mit Zink und Eisessig und erhielt dabei 30—35% Phtalid neben 20—25%

¹⁾ Gazz. chim. ital. 23, I. 121 (1893).

²⁾ Ber. 17, 2178 (1884).

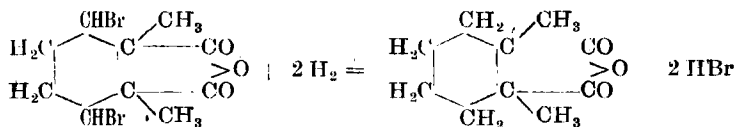
Diphtalyl und dessen Wasserstoffadditionsprodukten, während mehr als 30% sich als Phthalsäure zurückgewinnen ließen. Die Bildung des Diphtalyls und des Phthalids veranschaulicht er durch folgende Gleichungen.



Er schreibt zwar die Entstehung des Diphtalyls nur der Einwirkung des Zinks auf das Anhydrid zu. Doch ist wohl auch seine Bildung durch naszierenden Wasserstoff naheliegend. Man konnte deshalb zu der Vermutung kommen, daß auch bei der Reduktion des Kantharidins die Bildung eines dimolekularen Körpers möglich wäre. Jedoch die Werte der Elementaranalyse, als auch die der Molekulargewichtsbestimmung, die für das Reduktionsprodukt ein Molekulargewicht von 183 (berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3 = 182,1$) ergab, zwangen zu der Annahme, daß bei der Reduktion lediglich ein monomolekularer Körper $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$ entstanden war.

Bei Entscheidung der Frage, ob durch die Reduktion das Brückensauerstoffatom oder ein Sauerstoff der Anhydridgruppe des Kantharidins durch Wasserstoff ersetzt worden ist, ergeben sich folgende Erwägungen.

Wäre das Brückensauerstoffatom ersetzt worden, so müßte der entstandene Körper auch aus dem „Dibromid“ durch Reduktion erhältlich sein.



Weiter unten ist jedoch näher ausgeführt, daß dieses aus dem „Dibromid“ entstandene Reduktionsprodukt ganz andere Eigenschaften als Kantharidid besitzt. So mußte besonders der Anhydridcharakter einer derartigen Verbindung sich unbedingt zu erkennen geben. Die Erscheinungen jedoch, die man bei der Titration des Kantharidids beobachten kann, sprechen klar gegen das Vorhandensein einer Anhydridgruppe.

Mithin kann die Reduktion nur so vorgegangen sein, daß die Anhydridgruppe $\begin{smallmatrix} \text{—CO} \\ \text{—CO} \end{smallmatrix} > \text{O}$ in die Laktongruppe $\begin{smallmatrix} \text{—CH}_2 \\ \text{—CO} \end{smallmatrix} > \text{O}$ übergeführt worden ist, ein Vorgang, den Wislicenus, wie oben erwähnt, bei der Reduktion des Phtalsäureanhydrids schildert.

Reissert¹⁾ kommt bei seinen Reduktionsversuchen an den Anhydriden und Imiden der Phtalsäure und Naphtalsäure zu dem Resultat, daß sich zur Herstellung von Phtalid besonders Phtalimid eignet, da dieses sich alkalisch fast quantitativ zu Phtalid reduzieren läßt.

Es soll deshalb dieses Reduktionsverfahren auch an Kantharidinimid noch versucht werden, da die Ausbeuten nach der Methode Ladenburg zu gering sind.

Der Reduktionsprozeß ist von Anderlini auch nicht klar erkannt worden. Er glaubte, daß besonders die Viskosität des Reaktionsgemisches und die damit verbundene Erhöhung der Temperatur bis auf 150—160° die Reduktion begünstigten. Diese Annahme läßt sich jedoch, wie im experimentellen Teil näher ausgeführt ist, widerlegen.

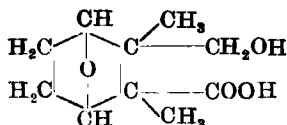
Danach ist für erfolgreiche Reduktion vielmehr nötig, daß Kantharidin möglichst lange als Anhydrid bestehen bleibt. Ist es erst einmal in kantharidinsaures Natrium übergegangen, wie das bei der Anderlini'schen Methode der Fall ist, so entzieht es sich der weiteren Reduktion. Es wurde deshalb ein Versuch in der Weise geleitet, daß nach jeweiligem Verbrauch von soviel Natrium, als zur Bildung des kantharidinsauren Salzes ausreicht, immer wieder Säure zugesetzt wurde, um das entstandene Salz zu zerlegen. Eine wesentliche Temperaturerhöhung des Gemisches trat infolgedessen bei diesem Versuch nicht ein. Wenn trotzdem die Ausbeute nicht erheblich höher war als bei der Anderlini'schen Methode, so lag dies daran, daß die Kantharidinsäure unter den gewählten Bedingungen nicht rasch genug in ihr Anhydrid, das Kantharidin, überging. Nur dann, wenn dafür gesorgt ist, daß stets das Anhydrid dem Reduktionsprozeß ausgesetzt ist, wird die Reduktion quantitativ verlaufen. Aus diesem Grunde ist es aber wiederum nicht recht verständlich, weshalb die Reduktion in saurer Lösung völlig negativ ausfällt. Auch als Kantharidin in wasserfreier Ameisensäure gelöst und mit Natriumamalgam reduziert wurde, war trotz längerer Einwirkung nicht die geringste Menge Kantharidid entstanden. Zweifellos

¹⁾ Ber. 46, 1484 (1913).

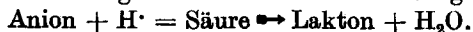
scheint daraus hervorzugehen, daß die Reduktion wiederum auch nur bei Abwesenheit von Wasserstoffionen möglich ist.

Wie oben erwähnt, sprechen die Erscheinungen bei der Titration des Kantharidids klar gegen das Vorhandensein einer Anhydridgruppe. Die wässrige Lösung des Kantharidids ist neutral. Bei Zusatz von Phenolphthalein als Indikator ruft schon der erste Tropfen $\frac{1}{10}$ -N.-Kalilauge Rotfärbung hervor. Dieses Verhalten zwingt demnach zur Annahme, daß Kantharidid eine Laktongruppe enthalten muß. Als zu deren Aufspaltung die Lösung längere Zeit mit $\frac{1}{10}$ -N.-Lauge im Ueberschuß erhitzt wurde, konnte bei der Rücktitration mit $\frac{1}{10}$ -N.-Säure gefunden werden, daß niemals die für eine Karboxylgruppe berechnete Menge Kaliumhydroxyd gebunden erschien. Schon während der Titration tritt demnach in der Nähe des Neutralisationspunktes Laktonisierung ein. Diese Laktombildung geht so außerordentlich leicht vor sich, daß, wenn die Lösung sich durch Entfärbung endlich neutral erwies, in kurzer Zeit durch Hydrolyse und darauf folgende Laktonisierung stets wieder alkalische Reaktion auftrat. Und so wurde allmählich die gesamte Menge des erst gebundenen Alkalis wieder abgespalten.

Der Vorgang, der sich bei der Titration abspielt, läßt sich demnach folgendermaßen erklären. In Lösung liegt Kantharidid als Lakton vor, denn schon der erste Tropfen Lauge ruft Rotfärbung hervor. Wird nun die Lösung mit überschüssiger Lauge erwärmt, so wird der Laktonring aufgespalten, und es bildet sich das Salz der Oxysäure, der folgende Formel zukommt.



Dieses Salz neigt nun sehr zur Hydrolyse, sodaß Wasserstoffionen selbst geringerer Konzentration als im Wasser mit den Anionen des Salzes zu nicht ionisierter Oxysäure zusammentreten, die ihrerseits dann unter Wasserabspaltung in das Lakton übergeht. Man kann demnach folgendes Schema für den Vorgang aufstellen.

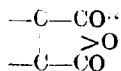


Ist deshalb bei der Rücktitration soviel $\frac{1}{10}$ -N.-Säure zugesetzt worden, daß die überschüssige Menge Kaliumhydroxyd nahezu neutralisiert ist, so genügen die geringen Mengen Wasserstoffionen, die dann in der Lösung vorhanden sind, bereits, um die Umwandlung im Sinne der obigen Gleichung zunächst teilweise, dann völlig hervorzurufen. Je nachdem nun Alkohol oder Wasser als Lösungsmittel

verwandt werden, und je verdünnter die Lösung ist, um so mehr macht sich dabei die Wirkung der Wasserstoffionen bemerkbar.

Bestätigend war hier besonders eine Titration, bei der Kantharidid in N.-Kalilauge im Ueberschuß aufgelöst wurde. In der konzentrierten Lösung war die Wirkung der Ionen des Wassers nahezu aufgehoben. Als dann mit N.-Säure zurücktitriert wurde, ließen sich deshalb 96% Oxysäure als gebunden nachweisen, die dann allmählich, wie oben erwähnt, in das Lakton überging.

Kantharidid enthält demnach eine Laktongruppe von besonders großer Beständigkeit*). Zieht man in Erwägung, daß das Säureanhydrid Kantharidin bereits einen so beständigen Anhydridring enthält, wie er nach H. Meyer¹⁾ „ja überhaupt nur sehr selten und anscheinend nur bei Säuren vom Typus



beobachtet worden ist, so war zu erwarten, daß der daraus entstandene Laktonring entsprechend noch beständiger sein mußte.

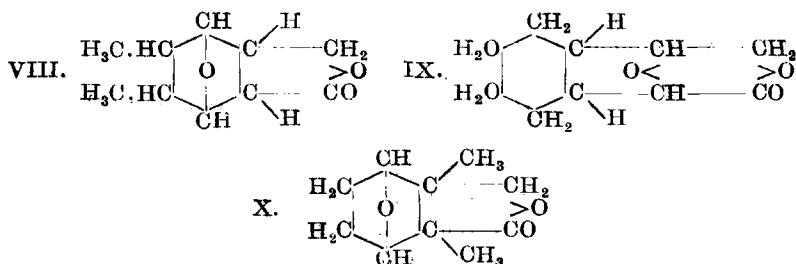
An dieser Beständigkeit scheiterte auch der Versuch, mit Bruzin eine Spaltung in die optischen Komponenten zu erzielen. Aber auch ohne diesen Beweis muß man auf Grund der Darstellung an dem unsymmetrischen Bau des Moleküls bei Kantharidid festhalten.

Hervorzuheben ist dann noch, daß trotz zahlreicher Versuche es nicht möglich war, eine Azylierung des Hydroxyls der Oxysäure zu erreichen.

Trägt man der großen Beständigkeit des Laktonringes Rechnung, so kommt man zu der Annahme, daß im Kantharidid wohl ein γ -Laktonring vorhanden sein müsse. Von den drei Kantharidinformeln J. Gadamers würden Formel I und III ohne weiteres ein γ -Lakton, entsprechend den Formeln VIII und X, entstehen lassen.

*) Anmerkung: Phtalid ist in seinem Bau dem Kantharidid ähnlich, zeigt jedoch, wie von verschiedener Seite festgestellt ist, keine solche Beständigkeit. Eine Titration nach der Restmethode bestätigte diese Tatsache, denn es konnte dabei keinerlei Umwandlung des oxysauren Salzes in das Lakton, Phtalid, beobachtet werden. Demnach muß die Beständigkeit des Kantharidids durch die Eigenart der Bindungen im Kern hervorgerufen werden.

¹⁾ Monatsh. f. Chem. 18, 396 (1897).



Formel II würde einen Körper der Formel IX ergeben, dessen Sechsering allerdings auch beständig sein könnte, ähnlich wie bei Diaethylendioxyd und Glykolid.

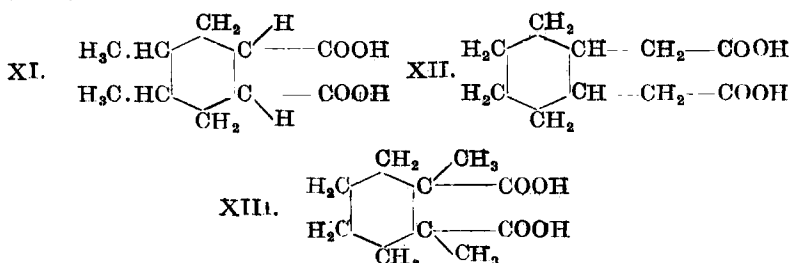
Desoxykantharidin: $C_{10}H_{14}O_3$ und

Desoxykantharidinsäure: $C_{10}H_{16}O_4$.

Einen deutlicheren Beweis dafür, daß Formel II für Kantharidin nicht haltbar ist, brachte das Verhalten des Desoxykantharidins und der Desoxykantharidinsäure.

Obwohl es nach den vorstehenden Untersuchungen ganz ausgeschlossen erscheint, daß die Reduktion doch an dem Brückensauerstoff des Kantharidins eingesetzt habe, ist es doch nicht unwillkommen, daß die Darstellung eines derartigen Körpers auf anderem Wege, nämlich durch die Reduktion des „Dibromids“ $C_{10}H_{12}Br_2O_3$, gelang.

„Dibromid“ weist die Anhydridgruppe des Kantharidins unverändert auf. Deshalb mußte das Reduktionsprodukt, das in saurer Lösung durch Einwirkung von Zink entstand, ebenfalls ein Anhydrid oder die diesem entsprechende zweibasische Säure sein, von Kantharidin und Kantharidinsäure nur dadurch verschieden, daß das Brückensauerstoffatom durch zwei Wasserstoffatome ersetzt ist. Die drei Kantharidinformeln ergeben demnach folgende Konstitutionsmöglichkeiten für die Desoxykantharidinsäure.

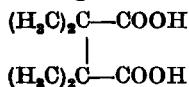


Das Reduktionsprodukt zeigte saure Reaktion und ließ sich durch Natriumkarbonat in das Natriumsalz überführen. Silber- und Baryumbestimmung der entsprechenden Salze wiesen auf eine zweibasische Säure $C_{10}H_{16}O_4$ hin, wenn man den Salzen ein Molekül Krystallwasser zuerkannte.

Es ist von Interesse festzustellen, daß die analogen kantharidinsäuren Salze nach Dragendorff¹⁾ und Dragendorff und Masin²⁾, sowie nach Homolka³⁾ auch ein Molekül Krystallwasser beim Trocknen beibehalten. Da die Anhydridgruppe des Kantharidins so große Beständigkeit zeigt, daß Kantharidinsäure nicht isolierbar und nur in wässriger Lösung bekannt ist, so hätte man annehmen können, daß auch das Reduktionsprodukt als beständiges Anhydrid auftreten würde. Durch die Reduktion ist demnach diese Beständigkeit stark abgeschwächt. Immerhin ist sie noch soweit vorhanden, daß sie sich bei den Krystallisationsversuchen der Säure recht unangenehm bemerkbar macht. Die Krystalle werden nie recht einheitlich. Am besten fallen sie immer noch aus, wenn man sie in absolutem Aether zur Krystallisation bringt. Auch dann noch weisen die Elementaranalysen darauf hin, daß der Säure Anhydrid anhaftet. Bei Annahme einer Verunreinigung mit 10—15% Anhydrid sind die erhaltenen Werte überzeugender.

Trotzdem waren Versuche, die Säure durch Erhitzen auf 70° C. im Vakuum in ihr Anhydrid überzuführen, ohne Erfolg. Dagegen deutet das Verhalten der Säure beim Schmelzen darauf hin, daß dann Anhydridbildung stattfindet.

Besonders begünstigt wird die Umwandlung der Säure in das Anhydrid durch Kochen mit Wasser. Das so entstandene Desoxykantharidin ist mit Wasserdämpfen flüchtig. Bei Titrationen zeigt es, wie unten erwähnt, deutlich seinen Anhydridcharakter. Auch wird es von Alkalien wesentlich langsamer gelöst als die Säure. Jedoch ist es so wenig stabil, daß es schon bei längerem Stehen an der Luft zum größten Teil allmählich in diese übergeht. Es besitzt einen intensiven kampherartigen Geruch, der bei frisch destillierter Substanz auch in der Kälte noch kräftig ist. In diesem Verhalten läßt sich Desoxykantharidinsäure mit den alkylierten Dikarbonsäuren, so besonders mit der ähnlich gebauten Tetramethylbernsteinsäure



¹⁾ Arch. d. Pharm. 182, 233 (1867).

²⁾ Arch. d. Pharm. 183, 215 (1868).

³⁾ Ber. 19, 1082 (1886).

vergleichen, deren Anhydrid auch destillierbar ist und kampferartigen Geruch aufweist.

Leider war das Material nicht ausreichend genug, um neben den Titrationen noch näher auf den Beweis obiger Feststellungen eingehen zu können.

Die Titrationen bestätigten, daß die Säure zweibasisch ist, insofern als 90% der für zwei Karboxylgruppen berechneten Menge Kaliumhydroxyd sofort aufgenommen wurde. Allmählich wurde dann noch ein Teil der restierenden 10% Kaliumhydroxyd gebunden.

Daraus ergibt sich wieder, daß der Säure Anhydrid beigemengt sein mußte. Daß schließlich nicht die gesamte Menge Kaliumhydroxyd gebunden wurde, ist erklärlich durch die Annahme einer Hydrolyse des Salzes und eines Ueberganges der freien Säure in das Anhydrid bis zum Gleichgewichtszustande.

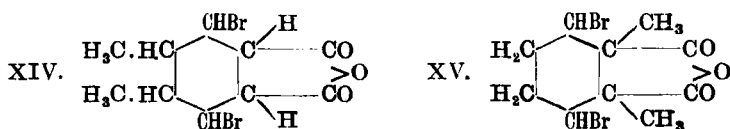
Wurde dagegen frisch destillierte Substanz titriert, so zeigte sich deutlich deren Anhydridcharakter. Denn nur etwa 20% der für zwei Karboxylgruppen berechneten Menge Kaliumhydroxyd wurden sofort gebunden. Dann ging die Titration als Zeitreaktion weiter vor sich.

Obwohl nach der Bildungsweise ein unsymmetrischer Bau der Säure ausgeschlossen erschien, wurde doch mit Bruzin eine Spaltung versucht. Es entstand wohl das Bruzinsalz, doch zeigte die daraus wiedergewonnene Säure, wie erwartet, keine optische Aktivität.

Für die Bewertung der Feststellungen hinsichtlich der drei Kantharidinformeln G a d a m e r's ist folgendes zu bemerken. Wiederum können nur die Formeln I und III für Kantharidin und somit die Formeln XI und XIII für Desoxykantharidinsäure eine einfache Erklärung der beobachteten Erscheinungen geben. Die Formel II erscheint ganz unmöglich, da die entsprechende Säure XII bei der Anhydridbildung einen Siebenering bilden müßte und aus diesem Grunde niemals freiwillig so verhältnismäßig leicht in ihr Anhydrid übergehen würde. Diese Tatsache trifft zwar eigentlich auch schon für das „Dibromid“ zu. Wegen des labilen Charakters dieser Verbindung, namentlich unter dem Einfluß von Hydroxylionen, konnte aber ein so einwandfreier Beweis nicht erbracht werden. Es bleiben daher in Zukunft nur noch die Formeln I und III zu erörtern.

Saurer Methylester des Dibromids.

Eine Entscheidung der Frage, welche von diesen beiden Formeln nun vorzuziehen ist, konnte durch das Studium der Esterbildung erhalten werden.

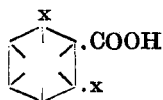


Vergleicht man die Formeln XIV und XV für das „Dibromid“, die sich aus den Kantharidinformeln I und III ergeben, miteinander, so fällt bei Formel XV die Anhäufung der Substituenten in der Nähe der Karboxylgruppen besonders ins Auge. Durch die beiden Methylgruppen müßte dann die Anhydridgruppe stark eingeengt werden, eine Erscheinung, die wohl auch mit der ausgeprägten Anhydridneigung des Kantharidins gut in Einklang zu bringen wäre. Vor allem aber müßte bei einem Körper der Formel XV nach V. Meyer¹⁾ die Raumerfüllung durch die orthoständigen Substituenten mindestens eine Erschwerung langsam verlaufender Reaktionen zu erkennen geben. Zu diesen langsamen Reaktionen rechnet die Esterbildung.

Der Kantharidindimethylester ist von Homolka²⁾ aus kantharidinsaurem Silber mit Jodmethyl erhalten worden. Dieser Weg ermöglicht keinen Einblick in die Konstitution des Ausgangsmaterials.

Charakteristisch ist jedoch das Verhalten gewisser Säuren und Säureanhydride, wenn man versucht, sie mit Alkohol bei Gegenwart von Mineralsäure zu verestern.³⁾

V. Meyer³⁾ und seine Schüler haben eingehend die merkwürdigen Verhältnisse der Esterbildung bei Säuren des Typus



studiert, bei denen die beiden orthoständigen Wasserstoffatome des Benzolkernes durch Substituenten ersetzt sind. Sie fanden, daß derartige Säuren der Esterbildung nicht zugänglich sind, wenn die Substituenten als CH_3 , COOH , Cl , Br usw. auftreten. Die Wirkung der Substituenten macht sich im Sinne der angegebenen Reihe von links nach rechts immer stärker bemerkbar.

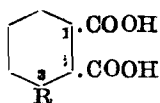
Von Dikarbonsäuren sind auf Esterbildung die asymmetrischen näher untersucht worden. Kahn⁴⁾ kam dabei zu dem Resultat, daß asymmetrische Dikarbonsäuren vom Typus der 3-Nitroptalsäure

¹⁾ Ber. 28, 1258 (1895).

²⁾ Ber. 19, 1083 (1886).

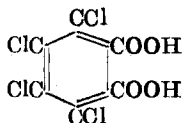
³⁾ Meyer-Jacobson II., 1, 543 (1902).

⁴⁾ Ber. 35, 3875 (1902).



bei der gleichen Behandlungsweise Estersäuren bilden und zwar in der Hauptsache in der Weise, daß die Veresterung, je nachdem Säure oder Säureanhydrid als Ausgangsmaterial vorlagen, bei 1 oder 2 vor sich ging.

Von symmetrischen orthosubstituierten Dikarbonsäuren ist die Tetrachlorphtalsäure



hinsichtlich ihrer Esterbildung untersucht worden. Graebel¹⁾ sowohl als auch V. Meyer und Sudborough²⁾ fanden übereinstimmend, daß bei der Behandlung mit Alkohol und Säure diese nur einen sauren Ester bildete. V. Meyer glaubte demnach, diese Erscheinung als eine Ausnahme auffassen zu müssen, da nach seiner Theorie überhaupt keine Veresterung bei dieser Säure stattfinden dürfte.

Nach diesen Feststellungen war zu erwarten, daß auch bei einem Körper der Formel XV die Raumerfüllung durch die Orthosubstituenten sich in ähnlicher Weise zu erkennen geben würde. Zwar ist hier das eine orthoständige Kohlenstoffatom sekundär und besitzt neben dem Bromatom noch eine Wasserstoffatom. Dafür mußten aber im Sinne der Theorie V. Meyer's besonders die Methylgruppen der quartären Kohlenstoffatome stark auf die Reaktionsfähigkeit der Anhydridgruppe einwirken.

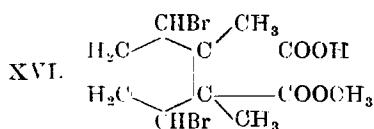
Die Resultate, die bei der Veresterung des „Dibromids“ sich ergaben, scheinen diese Annahme zu bestätigen und damit für Formel XV für „Dibromid“ und Formel III für Kantharidin zu entscheiden.

Selbst bei wochenlangem Stehen wurde „Dibromid“ durch Methylalkohol unter Mitwirkung von Bromwasserstoff nur bis zur Bildung der Estersäure, der demnach Formel XVI zukommen dürfte, verestert*).

¹⁾ Annal. 238, 327 (1886—87).

²⁾ Ber. 27, 3148 (1894).

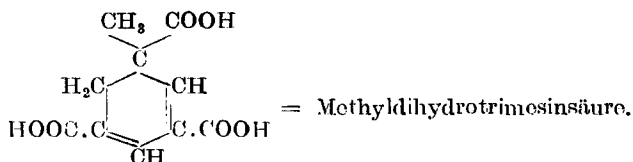
*) Anmerkung: Der von J. Gadamers in seiner Abhandlung (Archiv 252, 631) herangezogene Dimethylester hat sich bei näherer Untersuchung als Monomethylestersäure erwiesen.



Den Säurecharakter des Körpers bestätigten die Reaktion und die Titrationen. Stets ließ sich die freie Karboxylgruppe beim Titrieren glatt neutralisieren. Die Estersäure ist jedoch so leicht zersetzlich, daß dabei Bromwasserstoffabspaltung und weitere Zersetzung durch Austritt einer Karboxylgruppe vor sich gehen. Daraus erklären sich die wenig exakten Resultate. So wurde beim Erhitzen der Estersäure mit überschüssiger Barytlauge etwa die drei Säureäquivalenten entsprechende Menge Baryumhydroxyd gebunden, während bei stärkerem Erhitzen der Verbrauch an Barytlauge auf vier Säureäquivalente hinwies. Man muß deshalb annehmen, daß neben gleichzeitiger Verseifung der Estergruppe im wesentlichen ein Bromwasserstoff und ein CO_2 abgespalten wurden, woraus sich die vier Säureäquivalente ergeben würden.

Daß die Estersäure schneller durch Alkalien zersetzt wird als das „Dibromid“, bewies ein Parallelversuch. Es ist dies auch leicht erklärlich, wenn man berücksichtigt, daß die Kohlensäureabspaltung bei der freien Karboxylgruppe der Estersäure schneller möglich ist, als bei dem Säureanhydrid „Dibromid“, das erst in das Hydrat aufgespalten werden muß.

Wolff¹⁾ berichtet, daß die Methylhydrotrimesinsäure, die er als einzigen Repräsentanten dihydrierter aromatischer Säuren kennt, bei denen das Kernkohlenstoffatom zugleich Träger der Karboxylgruppe und eines Radikals ist, ebenfalls leicht das Karboxyl abstößt.



Methyltetrahydrotrimesinsäure dagegen zeigt schon geringere Neigung zur Abspaltung, wohl dadurch erklärlich, daß bei der Dihydrosäure sich hauptsächlich die Tendenz bemerkbar macht, den Benzolkern zurückzubilden.

Es ist deshalb nicht so leicht verständlich, weshalb „Dibromid“ und seine Estersäure so leicht Bromwasserstoff abgeben, da doch bei ihnen ein völlig hydrierter Kern vorliegt. Man muß daher

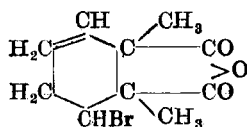
¹⁾ Annal. 305, 128 (1899).

wohl annehmen, daß die Lauge gleichzeitig auf das Karboxyl und das Bromatom einwirkt und so neben Kohlensäure und Bromwasserstoffabspaltung Doppelbindung hervorruft.

Die Neigung des „Dibromids“, Bromwasserstoff abzuspalten, macht sich auch sonst häufig bemerkbar, obwohl es in reinem Zustande unzersetzt im Vakuum destilliert werden kann.

Sucht man seine Veresterung in Siedehitze durchzuführen, so kann man beobachten, daß dabei Bromwasserstoff abgespalten wird, und sich vorwiegend der saure Ester eines ungesättigten „Monobromids“ zu bilden scheint. Doch wurde davon Abstand genommen, diesen Ester näher zu untersuchen.

In den bei der Behandlung von Kantharidin mit Bromwasserstoffsäure neben „Dibromid“ entstandenen indifferenten Körpern¹⁾ liegt ein Gemisch von „Dibromid“ mit anderen Körpern vor. Unterwirft man dieses Material der Destillation im Vakuum, so beobachtet man auch hier, daß bereits unter dem Siedepunkt des „Dibromids“ Bromwasserstoffabspaltung erfolgt. Neben anderen, ihrer Konstitution nach noch nicht erkannten Körpern konnte aus dem Destillat ein gut krystallisierender Körper $C_{10}H_{11}BrO_3$ isoliert werden, dem die nachstehende Formel zukommen dürfte:

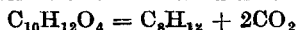


Verwertet man die Beobachtungen bei der Esterbildung des „Dibromids“, um zwischen den Formeln I und III für Kantharidin zu entscheiden, so trägt Formel III und somit Formel XV für „Dibromid“ den beobachteten Verhältnissen Rechnung, wogegen Formel XIV und somit auch Formel I der Esterbildung keine „sterischen Hinderungen“ entgegenbringen könnten. Man kommt demnach zu dem Resultat, daß Formel III vor I den Vorzug verdient.

Kantharen.

In diesem Sinne entscheiden schließlich auch die Eigenschaften des Kantharens.

Piccard²⁾ gibt dem Kohlenwasserstoff C_8H_{12} , den er beim Erhitzen von Baryumkantharat, sowie beim Erhitzen eines Gemisches von Kantharsäure mit überschüssigem Aetzkalk erhielt, den Namen Kantharen und stellt für den Vorgang die Gleichung



¹⁾ Arch. d. Pharm. 252, 652 (1914).

²⁾ Ber. 11, 2120 (1878).

auf. Er weist in diesem Bericht auf den terpentin-kampferartigen Geruch des Kantharens und seine auffallend leichte Oxydierbarkeit an der Luft hin.

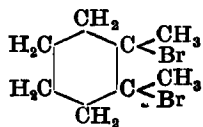
Später¹⁾ erhielt er ein reineres Produkt aus dem „Dijodid“ durch Kochen mit Kalilauge.

Während er zuerst Kantharen für ein unteres Homolog der Terpene hielt, zeigt er hier, daß es ebenso wie die anderen Kantharidinderivate zur Orthoreihe gehören müsse. Es gelingt ihm, bei der Oxydation des Kantharens Orthotoluylsäure und Phtalsäure zu erhalten. Demnach faßt er Kantharen als Dihydrür des Orthoxylols auf.

In ihren Mitteilungen über die Kohlenwasserstoffe der Cyklohexadienreihe berichten Harries und Antoni²⁾ auch über Versuche mit Kantharen. Sie erhielten aus Kantharsäure ein zwischen 130—140° übergehendes Oel, das zum größten Teil aus Polymerisationsprodukten bestand. Sie fanden für dieses $n_D^{20} = 1,49118$.

In der neueren Zeit betont Hawthorth³⁾ die Wichtigkeit des Kantharens für die Konstitutionsbestimmung des Kantharidins. Er sucht den Kohlenwasserstoff auf synthetischem Wege zu erhalten, indem er von 1-Methyl- Δ^6 -cyclohexen-2-on ausgeht. Dem Produkt, das in seinem Verhalten mit Kantharen übereinzustimmen schien, weist er die Formel XVIII, die weiter unten wiedergegeben ist, zu. Auf diesen Körper soll noch näher eingegangen werden.

Schließlich hat in der neuesten Zeit Meerwein⁴⁾ den Kohlenwasserstoff C_8H_{12} aus dem Dibromid



durch Behandlung mit Chinolin erhalten. Die Eigenschaften des so gewonnenen Kohlenwasserstoffes waren denen des Kantharens sehr ähnlich.

Kantharen wurde schließlich von mir aus „Dibromid“ durch Kochen mit starker Kalilauge in der im experimentellen Teil näher angegebenen Weise gewonnen, die die Reinheit des Kohlenwasserstoffes zu verbürgen schien.

¹⁾ Ber. 12, 577 (1879).

²⁾ Annal. 328, 115 (1903).

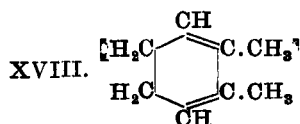
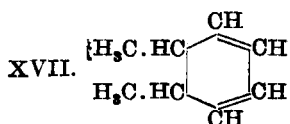
³⁾ Journ. chem. Soc. 103, 1242 (1913).

⁴⁾ Annal. 405, 148 (1914).

Nachstehend seien die von H a w o r t h, M e e r w e i n und mir gefundenen Werte nebeneinander gestellt.

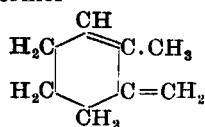
Haworth	Meerwein	Kantharen aus Dibromid
Sp = 135,5°	134—137°	138—139°
$d_4^{20} = 0,8521$	0,8373	$d_4^{18,6} = 0,8531$
$n_D^{20} = 1,4895$	1,46928	$n_D^{18,6} = 1,484801$
MR = 36,62	35,99	36,27
Berechnet für C_8H_{12} , F_2 MR _D = 36,01		

Bevor die Werte miteinander näher verglichen werden sollen, sei zunächst festgestellt, daß die Werte der Molekularrefraktion bis auf den des Meerwein'schen Produktes, das, wie später angegeben, dabei nicht in Betracht gezogen werden kann, wohl eine Exaltation aufweisen. Doch ist diese wesentlich niedriger, als sie bei einem ungestörten System zweier konjugierter Doppelbindungen beobachtet werden müßte. Berücksichtigt man diese Tatsache bei der Bewertung der aus Formel I und III für Kantharen sich ergebenden Formeln XVII und XVIII¹⁾,



so müßte ein Körper der Formel XVII, bei dem ein ungestörtes System konjugierter Bindungen vorliegt, unbedingt eine hohe Exaltation aufweisen. Die gefundenen niedrigen Exaltationen lassen demnach nur das Vorhandensein eines gestörten Systems zu und entscheiden damit gegen Formel XVII für Kantharen und dementsprechend gegen Formel I für Kantharidin.

H a w o r t h empfindet auch die Exaltation, die er beobachten konnte, als noch zu hoch für einen Kohlenwasserstoff der Formel XVIII, dessen konjugiertes System eine doppelte zentrale Störung aufweist. Deshalb glaubt er, daß das untersuchte Produkt durch isomere Kohlenwasserstoffe verunreinigt sein müsse. A u w e r s²⁾ schließt von der Höhe der Exaltation, die H a w o r t h fand, auf einen Kohlenwasserstoff der Formel



¹⁾ Arch. d. Pharm. 252, 1. c.

²⁾ Ber. 46, 2994 (1913).

Die wesentlich niedrigere Exaltation, die das aus dem „Dibromid“ gewonnene Kantharen aufweist, spricht dagegen nicht gegen Formel XVIII.

Es seien nun auch die stark abweichenden Resultate, die Meerwein bei seinem Produkt fand, besprochen. Er gibt selbst an, daß die gefundenen Konstanten keinen Anspruch auf absolute Genauigkeit machen könnten, da er nachträglich feststellen konnte, daß der untersuchte Kohlenwasserstoff noch erhebliche Mengen an 1,2-Dimethyl- Δ^1 -cyclohexen enthalten habe. Da dieses ein spezifisches Gewicht von 0,824 besitzt, wird so die Differenz bei den Werten des spezifischen Gewichts erklärlich. Zugleich aber kommt damit auch ein Vergleich der Molekularrefraktion außer Betracht.

Polymerisationserscheinungen konnten auch bei dem aus dem „Dibromid“ gewonnenen Kantharen beobachtet werden.

Piccard fand bereits, daß sein mit o-Xylol verunreinigtes Kantharen sich in o-Toluylsäure und Phtalsäure überführen ließ. Auch Meerwein gelang es, den Kohlenwasserstoff bei 140–150° mit verdünnter Salpetersäure zu o-Toluylsäure zu oxydieren. Bei den verschiedentlichen Oxydationsversuchen mit dem aus dem „Dibromid“ erhaltenen Kantharen in der von Piccard angegebenen Weise konnten jedoch greifbare Oxydationsprodukte nicht erzielt werden.

Es unterliegt aber keinem Zweifel, daß bei entsprechender Aenderung des Oxydationsverfahrens o-Toluylsäure entstehen wird. Der Fehler ist vielleicht auch darin zu sehen, daß bei den Versuchen die Temperatur niemals die von Meerwein angegebene Höhe erreichte, da zu der Zeit meiner Untersuchung die Meerwein'sche Arbeit noch nicht bekannt war. Es soll deshalb die Oxydation in dieser Weise nochmals durchgeführt werden. Jedenfalls bleibt es nicht recht erklärlich, weshalb die Oxydation mit verdünnter Salpetersäure, die bei Piccard bereits bei halbstündigem Erhitzen im Wasserbade zum Ziele führte, hier versagte, wenn man nicht annehmen will, daß das abweichende Verhalten auf den hohen Reinheitsgrad meines Kantharens zurückzuführen ist.

Zusammenfassung.

Der Uebersicht halber seien zum Schluß die erhaltenen Resultate nochmals zur Bewertung der drei Kantharidinformeln zusammengestellt.

Der Uebergang des Säureanhydrids Kantharidin in das Lakton Kantharidid, dessen Beständigkeit auffallend groß ist, spricht mehr

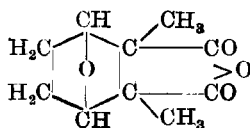
für Formel I und III, nach denen das Lakton als γ -Lakton auftritt, während Formel II die Beständigkeit nur durch einen Sechsering erklären ließe.

Das Verhalten der aus dem „Dibromid“ durch Reduktion erhaltenen Desoxykantharidinsäure zeigt, daß zwar durch Beseitigung des Brückensauerstoffatoms ein Rückgang in der Beständigkeit der Anhydridgruppe eingetreten ist; doch geht die Anhydridbildung immerhin noch verhältnismäßig leicht vor sich. Nach Formel II müßte bei der Anhydridbildung ein Siebenering entstehen, ein Vorgang, der mit dem leichten Uebergang der Säure in ihr Anhydrid keinesfalls in Einklang zu bringen ist.

Demnach ist die Auswahl auf die Formeln I und III beschränkt.

Die Verhältnisse bei der Esterbildung des „Dibromids“ lassen dann auf „sterische Hinderungen“ schließen. Dieser Bedingung kann jedoch nur Formel III gerecht werden.

Gänzlich außer Betracht fallen muß schließlich Formel I bei Berücksichtigung der Exaltation der Molekularrefraktion, die Kantharen finden läßt. Diese weist auf eine zentrale Störung des Systems der konjugierten Bindungen hin. Nach Formel I muß sich jedoch ein Kantharen bilden, dessen konjugiertes System ungestört ist. Demnach muß man wohl für Kantharidin die Formel



annehmen.

Experimentelles.

Kantharidid: $C_{10}H_{14}O_3$.

Nach Anderlini¹⁾ wurden 2 g Kantharidin in 40 cem absolutem Alkohol mit Natrium in kleinen Stücken solange versetzt, bis die Wasserstoffentwicklung nahezu aufhörte. Dann wurde mit 5 cem Alkohol verdünnt, wieder Natrium hinzugesetzt und so fortgefahren, bis etwa 10 g Natrium und 80—90 cem Alkohol hinzugefügt waren. Während der Reduktion wurde das Gemisch im Salpeterbade erhitzt. Die Temperatur des Reaktionsgemisches zeigte nur eine Steigerung bis zu 115°. Nach dem Erkalten wurde der Inhalt mit Wasser herausgelöst, die Lösung vom Alkohol durch

¹⁾ Gazz. chim. ital. 23, I., 121 (1893).

Erwärmen befreit und zur Fällung des noch vorhandenen unveränderten Kantharidins mit Salzsäure stark angesäuert. Allmählich schied sich Kantharidin in kleinen Krystallen ab, die durch Absaugen von der Flüssigkeit getrennt wurden. Das Filtrat wurde dann wiederholt mit Aether ausgeschüttelt. Der Aether hinterließ beim Abdestillieren einen gelbbraunen Rückstand, dem ein terpentinartiger Geruch anhaftete. Dieser Rückstand wurde zur Reinigung in Benzol gelöst und mit Petroläther bis zur Trübung versetzt. Nach kurzem Stehen klärte sich die Flüssigkeit unter Abscheidung geringer Mengen ölig, brauner Substanz, von der sie abgossen wurde. Nach dem Verdunsten der Benzol-Petroläthermischung blieb dann schließlich ein nur noch schwach hellbraun gefärbter Rückstand übrig, der auf Ton abgepreßt und darauf in heißem Wasser gelöst wurde. Beim Erkalten schied sich zunächst immer noch etwas Kantharidin aus. Nach dem Einengen der wässerigen Lösung wurden dann strohige bis glänzende, weiße Krystallnadeln erzielt, die bei 128—129° schmolzen. Die Ausbeute bewegte sich im Durchschnitt zwischen 0,2—0,3 g bei Anwendung von 2 g Kantharidin. Bei der Untersuchung des Reduktionsproduktes konnte immer noch eine geringe Verunreinigung durch Kantharidin festgestellt werden. Diese ließ sich bequem durch Barytwasser beseitigen, wodurch das Kantharidin gefällt wird. Infolgedessen wurde später von der erwähnten Reinigung mit Benzol und Petroläther abgesehen und das durch Ausschütteln mit Aether erhaltene unreine Reduktionsprodukt gleich mit heißem Wasser aufgenommen und vom Ungelösten abfiltriert. Im Filtrat wurde Kantharidin durch Barytwasser gefällt und die vom Niederschlag befreite wässrige Lösung sauer mit Aether ausgeschüttelt. Aus der Lösung des Aetherrückstandes im Wasser krystallisierte der Körper dann rein aus. Er sinterte bei 123° und schmolz ohne Zersetzung bei 126—127°.

Die Elementaranalyse ergab folgende Werte:

0,1312 g lieferten $\{0,3155\text{ g CO}_2$ und $0,0899\text{ g H}_2\text{O} = 65,59\% \text{ C}$ und $7,67\% \text{ H}$.

Berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3 = 65,89\% \text{ C}$ und $7,69\% \text{ H}$.

Beim Trocknen im Exsikkator verlor die Substanz nicht an Gewicht.

Der Körper ist, wie A n d e r l i n i bereits feststellte, in heißem Wasser löslicher als in kaltem, sehr löslich kalt in Alkohol und Benzol.

Die blasenziehende Eigenschaft des Kantharidins ist durch die Reduktion verloren gegangen.

Eine Molekulargewichtsbestimmung aus der Gefrierpunkts-erniedrigung nach dem Verfahren von Beckmann ließ ein Molekulargewicht von 183 berechnen.

Für $C_{10}H_{14}O_3$ ergibt sich $MG = 182,1$.

0,1662 g gelöst in 61,21 g Äthylbromid riefen eine Erniedrigung des Gefrierpunktes um $0,175^\circ$ hervor.

Es wurde versucht, die geringe Ausbeute durch Aenderung des Reduktionsverfahrens zu erhöhen. Wie auch Anderlini mitteilt, war eine auch mehrtägige Reduktion in Eisessig mit Zink ohne nennenswertes Resultat.

Ebenso negativ verlief ein Reduktionsversuch, wobei Kantharidin in wasserfreier Ameisensäure gelöst und mit Natriumamalgam behandelt wurde.

Auch ein Zusatz von Quecksilberchlorid als Katalysator bei der Ladenburg'schen Reduktionsmethode brachte keine Erhöhung der Ausbeute.

Da Anderlini besonderen Wert auf die Viskosität bei dem Reduktionsprozeß und auf die damit verbundene Temperaturerhöhung legt, wurde Äthylalkohol durch Amylalkohol und Isobutylalkohol ersetzt. Doch war dann die Ausbeute noch geringer, und die Reingewinnung des Kantharidids war zudem mit größeren Schwierigkeiten verbunden.

Schließlich wurde dann ein Reduktionsversuch so durchgeführt, daß vor jeweiligem neuen Zusatz der kleinen Mengen Natrium durch Hinzufügen von wasserfreier Oxalsäure und dann, da diese sich nicht als geeignet erwies, durch Einleiten von Chlorwasserstoffgas das alkoholische Reaktionsgemisch stets schwach sauer gemacht wurde. Dadurch sollte das entstandene kantharidinsäure Natrium, das sich der Reduktion entzog, immer wieder zerlegt und so Kantharidin dem Prozeß zugänglich gemacht werden. Doch fiel auch so die Ausbeute nicht wesentlich höher aus als nach Anderlini. Dies ist wohl dadurch erklärlich, daß unter den gewählten Bedingungen die Kantharidinsäure nicht rasch genug in ihr Anhydrid überging.

Andere Versuche, so vor allem die Reduktion des Kantharidinids nach dem von Reissert¹⁾ bei der Gewinnung von Phthalid angewandten Verfahren sollen noch nachgeholt werden.

Der Körper wurde dann in wässriger und alkoholischer Lösung unter Benutzung von Phenolphthalein als Indikator titriert, wobei folgende Resultate erhalten wurden:

¹⁾ l. c.

1. In wässriger Lösung:

a) 0,1162 g wurden gelöst. Beim Zusatz des ersten Tropfens $\frac{1}{10}$ -N.-Kalilauge entstand Rotfärbung. Deshalb wurde die Lösung mit 14,48 cem $\frac{1}{10}$ -N.-Lauge eine halbe Stunde erhitzt. 12,53 cem $\frac{1}{10}$ -N.-Salzsäure riefen beim Zurücktittieren Entfärbung hervor. Allmählich trat jedoch wieder Rotfärbung ein, so daß nach drei Stunden 13,58 cem $\frac{1}{10}$ -N.-Säure verbraucht waren. Dann wurde abgebrochen.

Bis zur ersten Entfärbung waren demnach 1,95 cem $\frac{1}{10}$ -N.-KOH gebunden = 30% der Theorie.

Erforderlich für eine Karboxylgruppe ($MG = 182$) = 6,4 cem $\frac{1}{10}$ -N.-KOH.

b) 0,1144 g wurden gelöst und mit 10,25 cem $\frac{1}{10}$ -N.-Lauge eine halbe Stunde erhitzt. Bei der Rücktitration wurden bis zur Entfärbung 9,05 cem $\frac{1}{10}$ -N.-Säure verbraucht.

Gebunden = 1,20 cem $\frac{1}{10}$ -N.-KOH = 20% der Theorie.

Erforderlich = 6,3 cem $\frac{1}{10}$ -N.-KOH.

2. In Alkohol:

a) 0,1131 g wurden in absolutem Alkohol gelöst und mit 14,48 cem $\frac{1}{10}$ -N.-Lauge eine halbe Stunde erhitzt. Bis zur ersten Entfärbung waren 11,7 cem $\frac{1}{10}$ -N.-Säure nötig.

Gebunden = 2,8 cem $\frac{1}{10}$ -N.-KOH = 45% der Theorie.

Berechnet = 6,2 cem $\frac{1}{10}$ -N.-KOH.

b) Aus den Titrierflüssigkeiten ließ sich Kantharidid durch Ausäthern der sehr schwach alkalischen Lösungen wiedergewinnen. Davon wurden 0,1369 g in Alkohol gelöst und mit 15,3 cem alkoholischer $\frac{1}{10}$ -N.-Kalilauge eine Stunde erhitzt. Bei der Rücktitration zeigten sich als

gebunden 4,2 cem $\frac{1}{10}$ -N.-KOH = 56% der Theorie.

Berechnet = 7,5 cem $\frac{1}{10}$ -N.-KOH.

Dann konnte langsam die vorgelegte Lauge völlig zurücktitriert werden.

Diese verschiedenen Resultate waren dadurch erklärlich, daß je nach der Verdünnung die bei den Rücktitrationen entstehende Oxysäure mehr oder weniger schnell in ihr Lakton überging, wobei der Wirkung der Wasserstoffionen des Wassers eine gewisse Rolle zukam. Bestätigt wurde diese Annahme durch eine Titration mit Normal-Lösungen. Bei der dabei eingehaltenen Konzentration der Titrierflüssigkeit wurde die durch die Verdünnung unvermeidliche Einwirkung der Wasserstoffionen des Wassers stark reduziert. Infolgedessen bildete sich nur eine geringe Menge freier Oxysäure und aus dieser das Lakton. Die Titration wurde unter Schutzmaßregeln gegen Aufnahme von Kohlendioxyd durchgeführt.

0,3958 g wurden mit 4,56 cem N.-Kalilauge zehn Minuten erhitzt, wobei Lösung eintrat. Nach fünf Minuten wurde die erkaltete Lösung titriert. Bis zur ersten Entfärbung wurden 2,49 cem N.-Salzsäure verbraucht.

Gebunden = 2,07 cem N.-KOH = 96% der Theorie.

Berechnet = 2,17 cem N.-KOH.

Nach zwei Stunden war die Lösung wieder intensiv rot gefärbt, so daß wieder 0,2 cem N.-Säure gebraucht wurden. So konnte allmählich weiter titriert werden, bis die vorgelegten 4,56 cem N.-Lauge durch die N.-Säure neutralisiert waren. Bei der Titration schied sich das Lakton zum großen Teil bereits in Krystallen ab.

Durch die Titrationsen war der Laktoncharakter des Kantharidids erwiesen. Nach Eintritt der zwei Wasserstoffatome mußte demnach der symmetrische Bau des Kantharidins in eine unsymmetrische Anordnung bei dem Kantharidid übergegangen sein. Deshalb wurde versucht, mit Bruzin eine Spaltung der beiden Komponenten zu erzielen. Die Bruzinsalzbildung scheiterte jedoch an der Beständigkeit des Laktons.

Zum weiteren Nachweis der Laktongruppe wurde versucht, das Hydroxyl der aus dem Lakton durch Aufspaltung des Laktongrings entstehenden Oxsäure zu acylieren. Nachstehend seien die verschiedenen Versuche kurz zusammengestellt, die alle resultatlos verliefen.

0,2 g Kantharidid wurden mit 10 cem N.-Kalilauge und 0,5 cem Essigsäureanhydrid geschüttelt und nochmals mit den gleichen Mengen Lauge und Anhydrid versetzt und geschüttelt. Aus dem Reaktionsgemisch ließ sich ein Acetylprodukt nicht isolieren. Denselben Mißerfolg brachten Versuche, wobei einmal 0,2 g Kantharidid mit 0,2 g wasserfreiem Natriumacetat und 2 cem Essigsäureanhydrid einige Stunden im Wasserbade erhitzt wurden, ein andores Mal 0,2 g Kantharidid im Bombenrohr mit 1 cem Acetylchlorid drei Stunden bei 140° erhitzt wurden.

Auch ein Benzoylierungsversuch nach Schotten-Baumann unter Anwendung von 0,2 g Kantharidid verlief resultatlos.

Zu erwähnen ist dann noch, daß sich Kantharidid alkalischer Kaliumpermanganatlösung gegenüber als beständig erwies.

Desoxykantharidin: $C_{10}H_{14}O_3$ und

Desoxykantharidinsäure: $C_{10}H_{16}O_4$.

Wengleich der Laktoncharakter des Kantharidids bewies, daß bei Anwendung der L a d e n b u r g'schen Methode die Reduktion an der Anhydridgruppe des Kantharidins eingesetzt hatte, war es doch von Interesse, den isomeren Körper kennen zu lernen, bei dem

der Brückensauerstoff des Kantharidins durch Wasserstoff ersetzt war. Zu diesem Zwecke wurden 6,5 g „Dibromid“ in etwa 120 g Eisessig gelöst und nach Zusatz von verdünnter Schwefelsäure mit Zink und Zinkstaub der Reduktion unterworfen. Bei Verminderung der Wasserstoffentwicklung wurde die Reaktion durch Erwärmen und Umschütteln des Gemisches in Fluß gehalten. Nachdem in einer Probe die völlige Ionisation des Broms nachgewiesen worden war, wurde das Zink durch Absaugen von der Flüssigkeit getrennt und mit schwefelsäurehaltigem Alkohol nachgewaschen. Das Filtrat schied dann bald Zinksalz aus, das durch Filtration beseitigt wurde. Nach dem Verdunsten des Alkohols wurde die Flüssigkeit mit Wasser und Aether aufgenommen. Bei dreimaligem Ausschütteln nahm der Aether 3,1 g reduzierte Substanz auf.

6,5 g $C_{10}H_{12}Br_2O_3$ lassen 3,4 g Ausbeute an $C_{10}H_{14}O_3$ berechnen.

Zur weiteren Reinigung wurde die Substanz unter Erwärmen in verdünnter Natriumkarbonatlösung gelöst. Dabei machte sich neben Kohlensäureentwicklung ein intensiver, an Kantharen erinnernder Geruch bemerkbar, ein Beweis dafür, daß doch noch bromhaltige Körper beigemischt waren. Die Lösung wurde auf dem Wasserbade bis zum Verschwinden dieses Geruches erhitzt, dann angesäuert und mit Aether ausgeschüttelt. Der Aetherrückstand ließ sich in einer Mischung von Alkohol und Wasser zur Krystallisation bringen. Doch waren die dabei erzielten Krystalle nicht einheitlich und schmolzen im Thiele'schen Apparat trübe bei 160 bis 165°, wobei trübe Tropfen aufstiegen, die sich während des Aufsteigens klärten.

Da die Elementaranalyse kein befriedigendes Resultat gab, wurde die Substanz nochmals mit Wasser und Aether aufgenommen und ausgeschüttelt. Der aus dem Aether erhaltene Rückstand lieferte schließlich bei langsamer Krystallisation aus Aether leidlich gute Krystalle, die nochmals umkrystallisiert wurden und dann bei etwa 160° unter den bereits erwähnten Erscheinungen schmolzen.

Nach dem Trocknen der Substanz über Schwefelsäure, wobei kein Gewichtsverlust festgestellt werden konnte, ergab die Elementaranalyse:

0,1525 g lieferten 0,3356 g CO_2 und 0,1065 g H_2O = 60,02% C und 7,81% H.

Berechnet für $C_{10}H_{16}O_4$ = 59,97% C und 8,04% H.

für $C_{10}H_{14}O_3$ = 65,89% C und 7,69% H.

Die Substanz löste sich kaum in Wasser, wohl aber in Alkalien, wobei beobachtet werden konnte, daß die krystallisierte Substanz

sich wesentlich leichter löste als das später erwähnte destillierte Produkt.

Um die Basizität des Körpers festzustellen, wurden Titrationen ausgeführt, die weiter unten zusammengestellt sind. Dabei ergab sich, daß sich der Körper Laugen gegenüber wie eine zweibasische Säure verhielt.

Aus einer Titrierflüssigkeit, die bei einer Titration bei Gegenwart von Silbernitrat erhalten wurde, ließ sich das Silbersalz der Säure gewinnen.

Die Silberbestimmung dieses Salzes ergab dann:

0,3347 g lieferten nach dem Glühen 0,1672 g Ag = 49,9% Ag.
Berechnet für $C_{10}H_{14}O_4Ag_2$ = 52,2% Ag,
für $C_{10}H_{14}O_4Ag_2 + 1 H_2O$ = 49,9% Ag.

Auch das kantharidinsäure Silber krystallisiert nach H o m o l k a¹⁾ mit einem Molekül Wasser, das es selbst beim Trocknen im Vakuum nicht verliert.

Deutete schon das Verhalten des Körpers beim Schmelzen darauf hin, daß dabei unter Wasserabspaltung Anhydridbildung vor sich ging, so konnte diese Umwandlung auch bequem durch Kochen mit Wasser erreicht werden. Während der Untersuchung hatte sich bald herausgestellt, daß die Substanz teilweise mit Wasserdämpfen flüchtig war.

Bei guter Kühlung wurden deshalb 3 g in etwa 300 ccm Wasser mit Wasserdampf destilliert. Nach zweistündigem Destillieren wurde das milchige, fettsäureartige Stücke enthaltende Destillat, das schwach saure Reaktion zeigte, erschöpfend mit Aether ausgeschüttelt. Nach dem Verdunsten des Aethers blieb dann eine weiße, klebrige Substanz (2 g) übrig, die kalt und besonders bei schwacher Erwärmung intensiven, kampferähnlichen Geruch zeigte.

Der mit Wasserdampf nicht übergegangene Teil der Lösung trübte sich beim Erkalten unter allmählicher Ausscheidung fester Substanz.

So konnten bei nochmaliger längerer Destillation dem dabei erhaltenen Destillat weitere 0,2 g Substanz entzogen werden.

Aus der Mutterlauge ließen sich dann noch 0,15 g durch Ausäthern, Perforieren und Aussalzen gewinnen. Die nicht völlige Flüchtigkeit mit Wasserdämpfen ist auf eine Verarmung der Lösung an Wasserstoffionen zurückzuführen. Diese begünstigen die Anhydridbildung.

¹⁾ Ber. 19, 1082 (1886).

Der destillierte Anteil wurde auf Ton abgepreßt. Er war leicht in Eisessig, Alkohol und Aether löslich. Aus Wasser-Alkohol konnten leidlich gute Krystalle erzielt werden, die unscharf unter den oben erwähnten Erscheinungen bei etwa 160° schmolzen. Der destillierte Körper zeigte demnach nach der Krystallisation dieselben Eigenschaften wie die nicht destillierte Substanz. Dies bestätigte auch die Elementaranalyse.

0,1408 g lieferten 0,3128 g CO_2 und 0,0988 g H_2O = 60,59% C und 7,85% H.

Vergleicht man dieses Resultat mit den theoretischen Werten für $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$ und $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$, so kommt man zu dem Ergebnis, daß auch diese Substanz nicht ganz einheitlich war. So würde eine Mischung von 90% $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$ mit 10% $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$ 60,56% C und 8,00% H berechnen lassen, Werte die den oben angegebenen, gefundenen besser entsprechen.

Da die Säure sich demnach schwer von ihrem Anhydrid trennen ließ, wurde versucht, durch Trocknen die Substanz in reines Anhydrid überzuführen. Jedoch verlor sie weder im Exsikkator, noch über Phosphorpentoxyd bei anderthalbstündigem Erhitzen auf 70° im Vakuum an Gewicht.

Bei einem Titrationsversuch mit Barytlauge zeigte sich die Schwerlöslichkeit des Baryumsalzes. Es wurde deshalb der Niederschlag durch Absaugen isoliert, ausgewaschen und getrocknet. Von dem so erhaltenen Baryumsalz ergab dann die Baryumbestimmung:

0,1743 g lieferten 0,1173 g BaSO_4 = 39,6% Ba.

Berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{Ba}$ = 40,8% Ba,

für $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{Ba} + 1 \text{ H}_2\text{O}$ = 38,8% Ba.

Der gefundene Wert deutete demnach auf ein Baryumsalz das ein Molekül Krystallwasser enthielt, hin, wobei zu berücksichtigen ist, daß der etwas zu hoch gefundene Baryumgehalt wohl auf eine bei obiger Darstellung unvermeidliche Verunreinigung mit Baryumkarbonat zurückzuführen ist.

Da die Säure gegen alkalische Kaliumpermanganatlösung nicht ganz beständig war, wurden 0,0138 g Säure und 0,0128 g Kantharsäure, die eine Doppelbindung aufweist, mit gleichen Mengen alkalischer Permanganatlösung versetzt. Während Kantharsäure sofortige Entfärbung der jedesmal zugesetzten Lösung hervorrief, ging die Entfärbung durch die Desoxykantharidinsäure immer nur ganz allmählich vor sich.

Um festzustellen, ob trotzdem vielleicht eine Doppelbindung vorhanden sei, und diese dann einen unsymmetrischen Bau des Moleküls erzeugt hätte, wurde versucht, mit Bruzin eine Spaltung der Komponenten zu erzielen. Deshalb wurde 1 g Säure mit 4,7 g Bruzin in Alkohol gelöst und die Lösung mit Wasser verdünnt. Nach dem Verdunsten des Alkohols trat Krystallisation des entstandenen Bruzinsalzes beim Rühren ein. Die Krystalle wurden von der Flüssigkeit getrennt und aus ihnen die Säure durch Ausschütteln mit Aether wiedergewonnen. Die ätherische Lösung (1:100) der Säure drehte jedoch, wie erwartet, die Ebene des polarisierten Lichtes nicht.

Auf Grund ihres Verhaltens Kaliumpermanganatlösung gegenüber, wurde schließlich versucht, die Säure mit Permanganatlösung zu oxydieren.

0,5 g Säure wurden in alkalischer Lösung mit 1%iger Kaliumpermanganatlösung versetzt, bis keine Entfärbung der letzteren mehr eintrat. Aus dem vom Braunstein befreiten Filtrat konnten 0,4 g Substanz zurückgewonnen werden, die in Wasser und Alkohol zur Krystallisation gebracht wurde. Sie zeigte den Schmelzpunkt des Ausgangsmaterials und ließ sich ebenso wie dieses mit Wasserdampf destillieren, wobei derselbe Geruch auftrat.

Nachstehend seien die Titrationsergebnisse zusammengestellt.

1. 0,2090 g Säure wurden in Alkohol gelöst und mit alkoholischer $\frac{1}{10}$ -N.-Kalilauge titriert. Bis zur ersten Rotfärbung wurden 18 ccm $\frac{1}{10}$ -N.-KOH verbraucht = 86% der Theorie.

Berechnet für 2 Karboxylgruppen = 20,9 ccm $\frac{1}{10}$ -N.-KOH.

2. 0,1350 g Säure, die aus dem Baryumsalz zurückgewonnen war, brauchten bis zur ersten Rotfärbung 12,1 ccm $\frac{1}{10}$ -N.-KOH = 90% der Theorie.

Berechnet = 13,5 ccm $\frac{1}{10}$ -N.-KOH.

Allmählich wurden bis 12,6 ccm $\frac{1}{10}$ -N.-KOH gebunden = 94% der Theorie.

3. 0,4109 g destillierte Substanz wurden sofort nach der Destillation in alkoholischer Lösung titriert.

Bis zur ersten Rotfärbung wurden 8,8 ccm $\frac{1}{10}$ -N.-KOH = 21% der Theorie gebunden. Dann konnte allmählich $\frac{1}{10}$ -N.-Lauge weiter zugesetzt werden, bis bei Verbrauch von 38,2 ccm $\frac{1}{10}$ -N.-KOH = 93% der Theorie die Rotfärbung längere Zeit bestehen blieb.

Berechnet = 41,1 ccm $\frac{1}{10}$ -N.-KOH.

4. 0,1212 g destillierte Substanz, die längere Zeit an der Luft gestanden hatte, wurde in alkoholischer Lösung titriert. Bis zur ersten Rotfärbung erschienen gebunden 4,5 ccm $\frac{1}{10}$ -N.-KOH = 38% der Theorie, dann wurden bei langsamer Titration weitere 6,5 ccm

Lauge aufgenommen, so daß 11 cem $\frac{1}{10}$ -N.-KOH = 91% schließlich gebunden waren.

Berechnet = 12,1 cem $\frac{1}{10}$ -N.-KOH.

Die berechneten Werte beziehen sich alle auf Desoxykantharidinsäure $C_{10}H_{16}O_4$. Bei Annahme eines Gehaltes von rund 10% Anhydrid, würde sich für die Werte eine Steigerung um 1% ergeben, was für die Beobachtungen ohne Bedeutung ist.

Die gefundenen Werte deuten demnach darauf hin, daß der Säure stets Anhydrid beigemengt ist.

Die Titrations 3 und 4 ergaben dagegen klar, daß die destillierte Substanz sofort nach der Destillation in der Hauptsache aus Anhydrid besteht. Denn nur 21% der für zwei Karboxylgruppen berechneten Menge Kaliumhydroxyd wurden bis zum Eintritt der ersten Rotfärbung verbraucht. Von da ab ging die Titration als Zeitreaktion weiter.

Hatte jedoch die destillierte Substanz längere Zeit an der Luft gestanden, so war die Umwandlung des Anhydrids in die Säure fortgeschritten. So war in dem Falle 4 entsprechend mehr Kaliumhydroxyd (38%) erforderlich, um die erste Rotfärbung hervorzurufen.

Saurer Methylester des Dibromids.

Im Verlaufe der Untersuchungen erschien es notwendig, auf den Charakter des „Dibromids“ näher einzugehen und besonders sein Verhalten bei der Esterbildung zu studieren. Es wurde deshalb versucht, den Methylester des „Dibromids“ herzustellen.

Zu diesem Zwecke wurden 5 g zerriebenes „Dibromid“ in 25 cem Methylalkohol, der mit Chlorwasserstoffgas gesättigt war, gelöst und auf dem Wasserbade vier Stunden erhitzt. Dann wurde die Flüssigkeit durch Verdunsten möglichst von dem Methylalkohol befreit, der Rückstand mit Wasser und Aether aufgenommen und ausgeschüttelt. Die abgetrennte ätherische Lösung wurde schließlich mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum der Destillation unterworfen. Nach Entfernung des Aethers gingen bei $Sp_{14} = 132-133^{\circ}$ 3 g einer farblosen, ziemlich dünnen Flüssigkeit über, während der Rückstand sich zum größten Teil als unverändertes Dibromid erwies.

Das Destillat wurde auf seinen Bromgehalt untersucht.

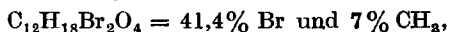
0,2635 g lieferten 0,1975 g AgBr = 31,9% Br.

0,2694 g lieferten 0,2046 g AgBr = 32,3% Br.

Die Methoxylbestimmung ergab einen Gehalt von 5,8% CH_3 .

0,3580 g lieferten 0,3284 g AgJ.

Für den Dimethylester des „Dibromids“ berechnet sich



dagegen kommen die gefundenen Werte denen eines Monomethylesters der Formel $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrO}_4 = 27,5\% \text{ Br und } 5,1\% \text{ CH}_3$ nahe.

Man müßte sich dann den Vorgang so erklären, daß zunächst der Monomethylester des „Dibromids“ entstand, der entweder bereits beim Kochen oder dann beim Destillieren ein Bromwasserstoff abspaltete.

Es wurde jedoch davon Abstand genommen, das Destillat genauer zu untersuchen.

Daß jedoch „Dibromid“ in unreinem Zustande zu Bromwasserstoffabspaltung neigt, wird weiter unten gezeigt werden.

Um einen einheitlichen Ester zu erzielen, wurden dann 5 g zerriebenen „Dibromids“ in 25 g Methylalkohol, der mit Bromwasserstoff gesättigt war, kalt gelöst. Die Lösung vollzog sich sehr langsam. Nach langem Stehen schieden sich glänzende Krystalle aus, die sich jedoch nach einiger Zeit wieder lösten. Erst nach Verlauf von sechs Wochen ergab eine Probe ein günstiges Resultat. Bei der Verarbeitung mußte von einer Destillation Abstand genommen werden, da sonst wieder eventuelle Abspaltung von Bromwasserstoff zu befürchten war. Deshalb wurde die Flüssigkeit durch Verdunsten von dem Methylalkohol befreit. Nach einigen Stunden hatte sich feste Substanz körnig ausgeschieden. Die darüberstehende gelbe Flüssigkeit wurde durch scharfes Absaugen von dieser getrennt und das Produkt dann mit Wasser und Aether aufgenommen. Beim Ausschütteln gingen in den Aether 4,5 g Substanz, die über Aetzkalk getrocknet wurde. Sie war weiß und roch kantharenartig. Eine Probe, mit Natriumkarbonatlösung übergossen, ergab sofort starken, an Kantharen erinnernden aber doch etwas abweichenden Geruch, der beim Erwärmen noch intensiver wurde. Zum Vergleich wurde „Dibromid“ auch mit Natriumkarbonatlösung behandelt. Dabei konnte festgestellt werden, daß die Zersetzung hier wesentlich langsamer vor sich ging.

3 g der veresterten Substanz wurden dann nochmals mit Methylalkohol und Bromwasserstoff behandelt, ohne daß eine Aenderung des Bromgehaltes auch nach vierwöchentlichem Stehen beobachtet werden konnte.

Der Körper sinterte bei 115° , schmolz trübe unter Aufschäumen bei 120° und war bei 122° klar geschmolzen. Nach längerem Stehen über Aetzkalk wurde er analysiert.

0,2300 g lieferten 0,2962 g CO_2 und 0,0902 g $\text{H}_2\text{O} = 35,1\% \text{ C}$ und 4,39% H.

0,1433 g lieferten 0,1851 g CO_2 und 0,0568 g H_2O = 35,23% C und 4,43% H.

0,2368 g lieferten 0,2386 g AgBr = 42,9% Br.

0,2418 g lieferten 0,2454 g AgBr = 43,2% Br.

0,2272 g gaben bei der Methoxylbestimmung 0,1514 g AgJ = 4,25% CH_3 .

Berechnet für

den Dimethylester des Dibromids ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{O}_4$) = 37,3% C, 4,7% H und 41,4% Br und für

den Monomethylester des Dibromids ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{O}_4$) = 35,48% C, 4,34% H, 43,0% Br und 4,0% CH_3 .

Demnach mußte die Substanz als Monomethylester des „Dibromids“ aufgefaßt werden.

Ihren Charakter als Estersäure bewies sie durch ihre saure Reaktion.

Um den Säuregrad titrimetrisch nachzuweisen, wurden Titrations ausgeführt, die jedoch infolge der Unbeständigkeit der Estersäure zu keinen exakten Resultaten führen konnten.

So wurden;

1. 0,220 g in Alkohol gelöst, mit einem Tropfen Phenolphthaleinlösung versetzt und mit $\frac{1}{10}$ -N.-Kalilauge titriert. Bei Verbrauch von 7,9 cem $\frac{1}{10}$ -N.-Lauge trat Rotfärbung ein, die jedoch allmählich wieder verschwand, bis sie nach Zusatz von 9,9 cem Lauge längere Zeit bestehen blieb.

Berechnet für eine Karboxylgruppe = 5,9 cem $\frac{1}{10}$ -N.-KOH.

2. 0,1182 g brauchten unter denselben Bedingungen bis zur ersten Rotfärbung 3,7 cem $\frac{1}{10}$ -N.-Barytlauge, doch erst nach Zusatz weiterer 3,7 cem $\frac{1}{10}$ -N.-Lauge blieb die Rotfärbung längere Zeit bestehen.

Berechnet für 1 Karboxylgruppe = 3,2 cem $\frac{1}{10}$ -N.-Lauge.

Es wurde nun Lauge im Ueberschuß zugesetzt und die Lösung eine Stunde gekocht. Bei der Rücktitration mit $\frac{1}{10}$ -N.-Oxalsäure erschienen 10,15 cem $\frac{1}{10}$ -N.-Lauge gebunden.

3. 0,1128 g wurden in Alkohol gelöst und mit 20 cem $\frac{1}{10}$ -N.-Barytlauge eine Stunde im Autoklaven bei 100—105° erhitzt. Dann wurde mit $\frac{1}{10}$ -N.-Oxalsäure titriert.

Gebunden blieben 12,9 cem $\frac{1}{10}$ -N.-Lauge.

Berechnet für vier Säureäquivalente = 12,1 cem $\frac{1}{10}$ -N.-Lauge. Nach nochmaligem Zusatz von 10 cem $\frac{1}{10}$ -N.-Lauge, wurde wieder, wie vorher, eine Stunde erhitzt. Es ließen sich dann 9 cem $\frac{1}{10}$ -N.-Lauge zurücktitrieren.

Aus diesen Titrations ergibt sich demnach, daß stets die freie Karboxylgruppe glatt titriert werden konnte. Doch war immer ein Mehrverbrauch an Lauge erforderlich. Neben jedenfalls nur gering-

fügiger Verseifung der Methylgruppe ging eine teilweise Zersetzung der Substanz vor sich. Nach Versuch 2 ließen sich annähernd 3 bis 4, nach Versuch 3 mehr als 4 Säureäquivalente nachweisen. Es ist dabei anzunehmen, daß im wesentlichen beim Erhitzen mit der überschüssigen Lauge ein Molekül Kohlensäure und zwei Moleküle Bromwasserstoff abgespalten wurden, woraus sich die vier Säureäquivalente ergeben würden. Dazu kommt der Betrag für die teilweise Verseifung des Esters. Bei längerem Erhitzen geht der Zersetzungsprozeß allmählich weiter.

Monobromid $C_{10}H_{11}BrO_3$.

Wie oben erwähnt, konnte auch noch ein anderes Bromwasserstoffabspaltungsprodukt des „Dibromids“ isoliert werden.

Wird Kantharidin mit Bromwasserstoffsäure behandelt, so bilden sich, wie J. G a d a m e r¹⁾ bereits mitteilte, unter anderem indifferenten Körper, die annähernd zur Hälfte aus „Dibromid“ bestehen. Die Trennung des „Dibromids“ von den anderen Bestandteilen wird durch Aether ermöglicht, in dem „Dibromid“ schwerer löslich ist als jene. Doch läßt sich die Trennung nicht quantitativ durchführen. Der vom „Dibromid“ möglichst befreite Teil blieb schließlich als sirupartige Masse zurück. Er wurde längere Zeit über Aetzkalk getrocknet und dann auf seinen Bromgehalt untersucht. Bestimmungen zweier verschiedener Präparate ergaben den Gehalt von 37,8% und 40,5% Brom und ließen deshalb auf ein Gemisch von „Dibromid“ mit Körpern geringeren Bromgehaltes schließen. Zur Reinigung wurde die Masse deshalb der Destillation im Vakuum unterworfen. Dabei konnte ständig fortschreitende Bromwasserstoffabspaltung beobachtet werden, die mit Silbernitratlösung nachgewiesen wurde. Nach geringem Vorlauf destillierte der Hauptteil bei $Sp_{15} = 170-190^\circ$ als helles dickflüssiges Destillat über, das bald erstarrte. Es wurde mit Aether aufgenommen und erwies sich durch den Gehalt von 40,3% Brom noch als unreines Produkt.

Bei den verschiedentlichen Versuchen, fraktionierte Krystallisation zu erzielen, konnten schließlich aus 18 g Destillat in einer Mischung von Aether und Petroläther 2,6 g guter Krystalle isoliert werden, die für sich gelöst und von etwas noch anhaftendem Kantharidin befreit wurden. Sie schmolzen scharf bei 172° .

Die Analysen ergaben folgende Werte:

0,3133 g lieferten 0,2258 g AgBr = 30,7% Br

0,3752 g lieferten 0,6288 g CO_2 = 45,7% C und 0,1420 g H_2O = 4,23% H.

¹⁾ Arch. d. Pharm. 252, 651 (1914).

Die Werte, die sich für ein „Monobromid“, entstanden aus „Dibromid“ unter Bromwasserstoffabspaltung, berechnen lassen, entsprechen den gefundenen.

Für $C_{10}H_{11}BrO_3$ berechnet = 30,85 % Br, 46,3 % C und 4,28 % H.

Auch hieraus ist wieder die Neigung des „Dibromids“ ersichtlich, Bromwasserstoff abzuspalten, wenn es verunreinigt ist. Eine Destillation des „Dibromids“ ergab dagegen, daß es in reinem Zustande unzersetzt bei $Sp_{10} = 189-190^\circ$ übergeht.

Aus den Mutterlauge des „Monobromids“ schieden sich noch geringe Mengen desselben ab, während die anderen Bestandteile noch nicht näher charakterisiert werden konnten.

Kantharen: C_8H_{12} .

Zur Darstellung von Kantharen wurde folgende Methode als geeignetste gefunden.

12 g reines „Dibromid“ wurden zerrieben und mit 80 g 25%iger Kalilauge in kleinen Kjeldahlkolben im Luftbade etwa zwei Stunden gekocht.

Durch den dem Kolben aufsitzenden Rückflußkühler wurde mit Hilfe eines Glasrohres, das wenig über der Oberfläche der Flüssigkeit endete, ein lebhafter Wasserstoffstrom geleitet. Bald schwamm auf der Lauge ein gelbliches Oel, das allmählich an Menge zunahm.

Dieses wurde dann im Scheidetrichter von der Lauge getrennt und über metallischem Natrium destilliert. Das Destillat wurde in einer Vorlage, die unter Eiskühlung stand, aufgefangen. Bei 138 bis 139° gingen 2,4 g Oel als farblose Flüssigkeit über, die den typischen starken Kantharengeruch besaß.

Die sofort nach der Destillation vorgenommene refraktometrische Bestimmung ergab folgende Werte:

$$d_{\frac{4}{4}}^{18.6} = 0,8531$$

$$n_D^{18.6} = 1,484801.$$

Daraus berechnet sich $MR_D = 36,27$

$$C_8H_{12}F_2 = 36,01.$$

Mithin wies das Kantharen eine Exaltation von 0,26 auf.

Das Produkt neigte sehr zur Polymerisation. Wurde es längere Zeit verschlossen aufbewahrt und dann nochmals refraktometrisch bestimmt, so war ein Steigen der Winkelwerte zu beobachten.

Bromierung des Kantharens.

H a w o r t h¹⁾ versuchte bereits, durch Halogenaddition die Doppelbindungen seines aus dem 1-Methyl- Δ^6 -cyclohexen-2 on erhaltenen Körpers nachzuweisen. Doch krystallisierten die Additionsprodukte nicht. Ein Versuch an dem aus dem „Dibromid“ gewonnenen Kantharen bestätigte diese Feststellung.

0,25 g Kantharen wurden mit 3,3 g Chloroform, das 10% Brom enthielt, versetzt. Unter starker Erwärmung wurde Brom aufgenommen. Nach nochmaligem Zusatz von 3,3 g Brom-Chloroform trat auch nach zweitägigem Stehen keine völlige Entfärbung mehr ein. Das daraus gewonnene Bromprodukt ließ sich nicht krystallisiert erhalten und erwies sich durch die Brombestimmung als nicht einheitlich.

0,6152 g lieferten 0,9900 g AgBr = 68,5% Br.

Berechnet für $C_8H_{12}Br_2$ = 59,6% Br,

für $C_8H_{12}Br_4$ = 74,7% Br.

Das Verhalten beim Bromieren entspricht der Eigentümlichkeit einer konjugierten Doppelbindung.

Oxydationsversuche.

P i c c a r d²⁾ schildert die Oxydation des Kantharens zu o-Toluylsäure als eine schnell verlaufende Reaktion, die sich bereits nach halbstündigem Kochen vollzogen habe. Es ist deshalb nicht recht verständlich, weshalb bei der Wiederholung der Oxydationsversuche nach der von P i c c a r d angegebenen Weise sich hier keine brauchbaren Resultate erzielen ließen.

So wurden 0,6 g Kantharen mit 6 ccm Wasser und 3 ccm Salpetersäure im geschlossenen Rohr eine Viertelstunde im Wasserbade erhitzt. Es bildeten sich dabei nur Nitrokörper.

Ebenso wurden 0,6 g mit 15 ccm einer 10%igen Salpetersäure eine halbe Stunde und dann im rotierenden Bombenofen zwei Stunden bei 110—120° erhitzt, ohne daß eine Bildung von o-Toluylsäure beobachtet werden konnte.

Auch als die Oxydation in der Weise durchgeführt wurde, daß 0,75 g in 100 g Aceton gelöst und unter Rühren bei Eiskühlung mit fein gepulvertem Kaliumpermanganat versetzt wurden, ließ sich das erwünschte Resultat nicht erzielen.

Kantharen muß sich zweifellos zu o-Toluylsäure oxydieren lassen. Nach den Angaben M e e r w e i n s kann man vielleicht

¹⁾ l. c.

²⁾ l. c.

annehmen, daß die Oxydation erst bei der von ihm genannten Temperatur von 140—150° erfolgt.

Es soll deshalb die Oxydation in dieser Weise nochmals durchgeführt werden und eventuell auch ermittelt werden, worauf der negative Verlauf der oben angegebenen Oxydationsversuche zurückzuführen ist.

Ueber die Einwirkung von Formaldehyd auf Laktose, Maltose und Saccharose.

Von A. Heiduschka und H. Zirkel.

(Eingegangen den 29. VII. 1916.)

In den letzten Jahrzehnten hat Formaldehyd wegen seiner hervorragenden desinfizierenden Eigenschaften eine große Bedeutung erlangt und es werden vielfach Formaldehydpräparate zu therapeutischen Zwecken angewendet. Besonderes Interesse erregten die Produkte, die durch Einwirkung des Formaldehyds auf Zuckerarten erhalten werden.

Aldehyde, speziell der Formaldehyd, sind sehr reaktionsfähige Stoffe, die mit einer großen Anzahl von chemischen Verbindungen wohldefinierte chemische Verbindungen bilden. Infolgedessen war es durchaus nicht unwahrscheinlich, daß bei der Einwirkung von Formaldehyd auf Zuckerarten neue chemische Stoffe resultieren. Aber die Angaben der Literatur sind so widersprechend, daß ein weiteres Studium dieser Formaldehyd-Zuckerprodukte für angebracht erschien.

H. Oppermann und R. Goehde¹⁾ gaben eine Vorschrift zur Darstellung einer Formaldehyd-Zuckerverbindung, $C_{12}H_{21}O_{10} \cdot CH_2O + xH_2O$; P. Rosenberg²⁾ glaubte einen Stoff der Zusammensetzung $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O \cdot 5CH_2O$ gefunden zu haben, und Goldmann³⁾ nannte dieses Präparat Pentamethanal-maltosaccharat. Harrison⁴⁾ jedoch bezeichnet Rosenbergs Präparat im reinen Zustande als eine lockere Verbindung von Laktose mit Formaldehyd, Lorenzen⁵⁾ hält sie für keine einheitliche Ver-

¹⁾ Engl. Pat. No. 6653 vom 13. III. 1897.

²⁾ D. R. P. Kl. 12, No. 189 036.

³⁾ Ber. Deutsch. Pharm. Ges. **20**, 4.

⁴⁾ Pharm. Ztg. 52, 8; Chem. Zentralbl. 1907. I. 580.

⁵⁾ Apoth.-Ztg. **24**, 850, 884.