Ueber die Umwandlung des Cantharidins in den Canthariden.

Von R. Wolff, Apotheker in Buenos Aires.

Cantharidin, das durch chemische Agentien z. B. Einwirkung von concentrirter Schwefelsäure den Zusammenhang seiner Elemente nicht einbüsst, verliert in den Canthariden bald seine charakteristische Eigenschaft auf die Haut blasenziehend zu wirken. Die Erfahrung, dass stets trocken erhaltene Canthariden lange aktiv bleiben, während sie im entgegengesetzten Falle schnell ihre Wirksamkeit verlieren, beweist den nachtheiligen Einfluss, den Feuchtigkeit auf dieselben ausübt, kann aber nicht als alleinige Ursache einer Zersetzung oder Umwandlung des Cantharidins angenommen werden, da Cantharidin für sich durch Feuchtigkeit nicht leidet. Es müssen also jedenfalls Stoffe in den Canthariden vorhandensein, die von Feuchtigkeit unterstützt eine Umwandlung desselben bewirken.

Setzt man zu dem wässrigen Extract alter Canthariden Kalilauge, so bemerkt man besonders beim Erwärmen durch den Geruch die Entbindung von Ammoniak. Auf diesen Umstand gestützt vermuthete ich, dass Ammoniak bei der Umwandlung des Cantharidins eine Hauptrolle spielen könne. Wenn sich auch dieses nicht direkt mit Cantharidin verbindet, so schien mir doch die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass es sich im Moment seiner Bildung mit Cantharidin vereinigen oder eine Umwandlung desselben herbeiführen könne.

Zu meinen Versuchen benutzte ich die hiesige Cantharide (*Lytta aspersa*), die hier allgemein im Gebrauch ist und sich durch grössere Wirksamkeit vor der europäischen auszeichnet. Trocken gehalten, besonders im Trockenschränke in einem offenen Gefässe aufbewahrt, behält sie viele Jahre hindurch ihre Wirksamkeit. Die von mir verwendeten waren vor mehr als zwei Jahren gesammelt und schienen an Kraft nichts verloren zu haben.

100 gm. dieser Canthariden wurden im gepulverten Zustande mit Aether extrahirt. Nach Verflüchtigung des

Aethers wurden die aus dem öligen Rückstande ausgeschiedenen Krystalle von Cantharidin auf einem Trichter gesammelt und so lange mit Aether gewaschen, bis sie nur eine schwach gelbliche Farbe zeigten. Sie wogen nach dem Trocknen 0,815 grm.

Die grünbraune, ölige Substanz, aus der sich das Cantharidin geschieden, wurde mit dem Aether, der zum Abspülen der Krystalle gedient hatte, so lange im Wasserbade erwärmt, bis aller Aether verflüchtet war und dann durch Kalilauge verseift. Auf Zusatz einer Lösung von reinem Chlornatrium fand eine Ausscheidung von Natronseife statt, die durch Filtriren von der Lauge getrennt wurde. Letztere wurde im Wasserbade eingedampft, der trockene Rückstand wieder in Wasser gelöst und da die Lösung trübe ausfiel, filtrirt. Die Lösung hatte eine gelbe braune Farbe, wurde schwach mit Chlorwasserstoffsäure übersättigt und abermals zur Trockne gebracht. Der erhaltene Salzurückstand wurde mit Aether digerirt, der davon eine dunkle Farbe annahm. Der ätherische Auszug wurde in einem Becherglase zur Trockne verdampft und der dunkelbraune Rückstand dann mit einer geringen Menge 80 procentigen Alkohol behandelt, in den er sich mit Leichtigkeit, ihn dunkelfärbend, löste unter Abscheidung einer geringen Menge von Cantharidin. Dieses wurde auf einem Trichter gesammelt, mit Alkohol gewaschen, bis die Krystalle nur noch schwach gelblich gefärbt waren und nach dem Trocknen gewogen. Das Gewicht betrug = 0,04 grm. Die mit Aether erschöpften Canthariden wurden nun mit kaltem destillirten Wasser 24 Stunden digerirt und dann auf ein Filter gebracht und so lange mit destillirtem Wasser gewaschen, bis dieses fast farblos ablief. Der wässrige Auszug wurde im Wasserbade bis zur Syrupsconsistenz eingedampft und dann mit einer Lösung von Chlorbaryum versetzt, die einen starken braunen Niederschlag erzeugte. Dieser wurde durch Filtriren von der Flüssigkeit getrennt, gewaschen und noch feucht in eine Schale gethan, in der er mit Chlorwasserstoffsäure im Ueberschuss versetzt und im Wasserbade zur Trockne gebracht wurde. Das Verdampfungsproduct stellte

eine fast schwarze Masse dar, die sehr hygroskopisch war und nur mit Schwierigkeit in ein trockenes Pulver verwandelt werden konnte. Dieses wurde in ein Fläschchen eingetragen, welches Chloroform enthielt und einer mehrtägigen Digestion unterworfen.

Nach Verlauf dieser Zeit wurde die Mischung filtrirt und der in Chloroform unlösliche Rückstand auf dem Filter mit Chloroform so lange gewaschen, als das abtropfende Chloroform beim Verdunsten noch Spuren eines krystallinischen Rückstandes wahrnehmen liess. Das Chloroform war gelblich gefärbt und gab beim Verdampfen einen gelbbraunen krystallinischen Rückstand, der bei Behandlung mit ein wenig Aether weisse, tafelförmige Krystalle darstellte. Nach dem Trocknen gewogen ergaben sie an Gewicht = 0,46 gm. Der zum Reinigen der Krystalle verwendete Aether schien von demselben nichts oder höchstens Spuren gelöst zu haben, da der Rückstand beim Verdampfen des Aethers eine fettige harzige Materie darstellte.

Die auf diese Weise erhaltenen Krystalle, schon in ihrer Form vom Cantharidin verschieden, zeigten, obgleich sie ebenfalls blasenziehend wirkten, auch andere chemische Eigenschaften.

In destillirtem Wasser von gewöhnlicher Temperatur sind sie schwer löslich, ungefähr im Verhältniss wie = 1 : 6600. Kochendes Wasser löst etwas mehr davon. Beim Erkalten der Lösung scheiden sich kleine, körnige Krystalle aus, die sich an die Wandung des Gefässes festsetzen.

In der wässrigen Lösung brachte salpetersaures Silberoxyd keine Fällung hervor, Chlorbaryum einen geringen, weissen Niederschlag, der sich auf Zusatz von Salzsäure löste.

Alkohol von 97 % löste die Krystalle leichter als Wasser im Verhältniss von 1 : 680. Beim Erwärmen mehr. In der alkoholischen Lösung entstand auf Zusatz von salpetersaurem Silberoxyd eine Opalisirung, die durch Hinzufügen von Salpetersäure verschwand. Chlorbaryum bewirkte einen geringen in Salzsäure leicht löslichen Niederschlag.

In Aether lösten sich die Krystalle im Verhältniss von 1 : 390. Am leichtesten löste sie Chloroform 1 : 60. Salzsäure scheint selbst beim Kochen ohne Einwirkung auf die Krystalle zu sein.

In concentrirter Salpetersäure lösten sie sich mit Leichtigkeit, besonders beim Erwärmen. Auf Zusatz von Wasser schieden sie sich wieder als glänzende Krystalle aus. Beim Kochen mit Salpetersäure scheint ein geringer Theil derselben sich in Cantharidin und salpetersaures Ammoniak zu zersetzen.

Concentrirte Schwefelsäure löste die Krystalle mit Leichtigkeit aber unter Zersetzung, da sich auf Zusatz von Wasser Cantharidin ausschied und sich schwefelsaures Ammoniak bildete. 0,45 grm. der Krystalle gaben 0,427 grm. Cantharidin.

In Essigäther lösten sich die Krystalle leicht. Die Auflösung im Wasserbade verdampft hinterliess als Rückstand Cantharidin.

Die Krystalle zu Pulver zerrieben lösten sich nach längerer Zeit schon bei gewöhnlicher Temperatur in Kalilauge, schneller beim Erwärmen. Beim Kochen dieser Auflösung konnte keine Ammoniakentwicklung wahrgenommen werden. Die Lösung zur Trockne gebracht und der trockne Rückstand in einem Kugelröhrchen erhitzt, schwärzte sich unter Entwicklung brenzlicher Dämpfe und von Ammoniak.

Diese Stickstoffverbindung des Cantharidins mit Kali scheint schwierig zu krystallisiren und hygroskopisch zu sein. Die Lösung derselben bläut rothes Lackmuspapier, Säuren fällen sie daraus unverändert als krystallinischen Niederschlag.

In der Auflösung dieser Verbindung in Kali erzeugt Chlorbaryum einen weissen Niederschlag, der auf Zusatz von Chlorwasserstoffsäure verschwindet, aber, wenn die Lösung nicht sehr verdünnt war, bald eine krystallinische Ausscheidung der Verbindung herbeiführt.

Schwefelsaures Eisenoxydul erzeugt eine weisse Fällung, die sich nur langsam senkt und bald eine röthlich gelbe Farbe annimmt.

Eine Auflösung von Eisenchlorid bringt keine Veränderung hervor, erst nach einiger Zeit bildet sich eine krystallinische Ausscheidung der Verbindung.

Salpetersaures Silberoxyd erzeugt einen weissen Niederschlag, der sich in Salpetersäure löst.

Quecksilberchlorid bewirkt einen weissen Niederschlag, in verdünnter Lösung erst nach einiger Zeit. Lässt man die Probe längere Zeit stehen, so bilden sich auf dem Niederschlage kleine, glänzende, nadelförmige Krystalle. Aehnlich wie Quecksilberchlorid, verhält sich eine Auflösung von salpetersaurem Bleioxyd. Lösungen von Magnesia-, Zink- und Kupfersalzen bringen keine Fällung hervor.

Sowie in Kali löst sich die erwähnte Cantharidinverbindung auch in Ammoniak schon bei gewöhnlicher Temperatur und fällt auf Zusatz von Säuren unverändert wieder aus. Lässt man die Lösung in Ammoniak an einem mässig warmen Orte stehen, so verflüchtet sich das überschüssige Ammoniak und die Lösung röthet dann leicht blaues Lackmuspapier. Sie verhält sich gegen die oben angeführten Reagentien wie die Kalilösung.

Concentrirt man dieselbe bei mässiger Wärme, so bilden sich mit der Zeit Krystalle der Verbindung mit Ammoniak, die sich beim Trocknen unter Ammoniakentwicklung zersetzen und dann in kaltem Wasser schwer löslich sind.

Kocht man eine Auflösung der Verbindungen in Ammoniak und dampft sie im Wasserbade zur Trockniss ein, so erhält man einen weissen, krystallinischen Rückstand, der in kaltem Wasser unlöslich scheint, von kochendem aber ohne Schwierigkeit gelöst wird. Aus der Auflösung, die blaues Lackmuspapier röthet, scheiden sich beim Erkalten nadelförmige Krystalle aus, die sich beim Trocknen nicht verändern. Diese Stickstoffverbindung des Cantharidins will ich, da die chemische Constitution beider noch nicht festgestellt worden, der Unterscheidung und Kürze wegen mit Verbindung 2 bezeichnen, die früher beschriebene Verbindung 1 benennen.

Verbindung 2 wirkt auf die Haut gebracht auch blasenziehend. In kaltem Wasser ist sie schwerlöslich, löst sich

aber in einer grösseren Menge desselben beim Kochen mit Leichtigkeit. In Alkohol, Aether und Chloroform ist sie selbst beim Erwärmen sehr schwer löslich. In Essigäther löst sie sich und hinterlässt beim Verdampfen Cantharidin als Rückstand.

In der wässrigen Lösung der Verbindung 2 bringen Auflösungen von Magnesia-, Zink-, Kupfer- und Eisensalzen keine Fällung hervor.

Chlorbaryum bringt eine Opalisirung hervor und nach längerer Zeit setzt sich ein geringer, weisser Niederschlag ab. Ebenso verhalten sich salpetersaures Blei und Silberoxyd.

Eine Auflösung von Quecksilberchlorid bringt im ersten Augenblick keine Fällung hervor, nach einiger Zeit scheiden sich aber krystallinische Blättchen in reichlicher Menge aus. Diese getrocknet lösen sich in kochendem Alkohol, krystallisiren aber nach längerer Zeit in Form strahlenförmiger Büschel wieder aus.

Die Krystalle der Verbindung 2 lösen sich leicht in concentrirter Schwefelsäure, auf Zusatz von Wasser findet keine Ausscheidung statt. Concentrirte Salpeter- und Chlorwasserstoffsäure verhalten sich ebenso. Es scheint, als ob die Säuren, ohne zersetzend zu wirken, damit eine Verbindung eingehen. Verdampft man die Lösung der Verbindung 2 in Salzsäure zur Trockniss, so erhält man einen Rückstand, der sich leicht in kochendem Wasser löst. Setzt man zu einem Theile dieser Lösung salpetersaures Silberoxyd, so erhält man einen Niederschlag, der sich in Salpetersäure nicht löst. Zu einem andern Theile derselben Lösung Quecksilberchlorid hinzugefügt, bewirkt nach einiger Zeit eine Ausscheidung krystallinischer Blättchen, wie sie dieses Reagens in der Lösung der Verbindung 2 hervorbringt.

In Ammoniak löst sich Verbindung 2 ziemlich leicht, auf Zusatz von Säuren scheidet sie sich in nadelförmigen Krystallen wieder aus, welche beim Erhitzen der Probe sich leicht lösen. Ueberlässt man eine Lösung der Verbindung 2 in Ammoniak an einem warmen Orte einer langsamen Verdunstung, so bilden sich Krystalle, die aus Verbindung 2 und Ammoniak bestehen. Beim Trocknen und Erwärmen zerfallen sie unter

Entwicklung von Ammoniak. Löst man sie dann in kochendem Wasser, so geben sie mit Quecksilberchlorid die erwähnte Reaction von Verbindung 2.

Von Kalilauge wird Verbindung 2 ebenfalls gelöst und durch Säuren unverändert wieder ausgeschieden. Verdampft man die Lösung der Verbindung 2 in Kali zur Trockniss, so entwickelt sich Ammoniak und ein Theil der Verbindung 2 geht in Verbindung 1 über; denn bringt man den Verdampfungsrückstand in Lösung, so scheidet sich auf Zusatz von Säuren Verbindung 2 in nadelförmigen Krystallen aus, Verbindung 1 aber setzt sich in krystallinischen Körnchen an die Wandung des Reagensglases an. Verbindung 2 scheint durch Schmelzen und Sublimiren keine Veränderung zu erleiden, da das Sublimat sich in kochendem Wasser löst und Quecksilberchlorid darin die Ausscheidung glänzender Blättchen hervorbrachte. Erhitzt man Verbindung 1 in einem Kugelhöhrchen, so schmilzt sie leicht wie Cantharidin und sublimirt ohne Gewichtsverlust zu erleiden. Das Sublimat, auf dem Krystallnadeln zu bemerken waren, hatte eine partielle Zersetzung erlitten, da es sich nicht mehr vollständig in Chloroform löste. Der darin ungelöst gebliebene, krystallinische Rückstand wurde mit Wasser gekocht und dadurch bis auf einen geringen Theil in Lösung gebracht. Auf Zusatz von Quecksilberchlorid bildeten sich die charakteristischen krystallinischen Blättchen. Der in Chloroform gelöste Theil wurde nach Verdunstung des Lösungsmittels mit Ammoniak behandelt, welches Verbindung 1 auflöste und Cantharidin zurückliess. Bei einem zweiten, gleichen Versuche, bei dem ich aber das Sublimiren wegen des Zurückfliessens des Sublimats in die Kugel längere Zeit fortgesetzt hatte, erhielt ich ein vom vorigen verschiedenes Resultat. Der vom Chloroform ungelöste Theil konnte durch kochendes Wasser nicht in Lösung gebracht werden, löste sich aber beim Erwärmen leicht in Alkohol. Aus dieser Lösung krystallisirte er nach Verdunstung des Alkohols in ziemlich langen Krystallfasern, die nach dem Trocknen Asbestfasern glichen. Beim Erhitzen derselben liess sich ein schwacher Geruch, ähnlich dem der

Vanille, wahrnehmen. In der alkoholischen Lösung brachte Chlorbaryum und salpetersaures Silberoxyd einen weissen Niederschlag hervor, ebenso salpetersaures Bleioxyd nach längerer Zeit eine sehr geringe Fällung, die ein krystallinisches Aussehen hatte. Quecksilberchlorid erzeugte im ersten Augenblick keine Fällung, nach kurzer Zeit bildete sich aber ein glänzender krystallinischer Niederschlag, der bei längerem Stehen zunahm, aber keine Aehnlichkeit mit dem hatte, welchen Verbindung 2 giebt. Wahrscheinlich hat man es hier mit einer dritten Stickstoffverbindung des Cantharidins zu thun. Mangel an Material hinderte mich, eingehendere Versuche anzustellen. Setzt man zu einer Lösung von Cantharidin in Kalilauge so viel einer Auflösung eines Zinksalzes, als noch ein Niederschlag entsteht, fügt dann eine zur Lösung des erzeugten Niederschlages ausreichende Menge Ammoniakflüssigkeit und dann eine Säure im Ueberschuss hinzu, so scheidet sich Verbindung 1 als weisser, körniger krystallinischer Niederschlag aus. Wie Zinksalze wirken Kupfer- und Magnesiasalze und wahrscheinlich auch andere, die sich gegen Ammoniak ähnlich verhalten. Da nun in den Canthariden Magnesiasalze reichlich vorhanden, so lässt sich annehmen, dass diese nach dem Ableben der Thiere bei eintretender Ammoniakbildung bald eine Umwandlung des Cantharidins in Verbindung 1 herbeiführen werden und wird diese eine um so schnellere und vollständigere sein, je mehr solche die Umwandlung begünstigende Bedingungen vorhanden sind, wie dieses bei den europäischen Canthariden, die so schnell ihre Wirksamkeit verlieren, der Fall zu sein scheint. Aus dem Angeführten erklärt sich auch der Umstand, dass Chemiker, die bei der Extraction des Cantharidins Essigäther anwendeten, eine reichlichere Ausbeute erzielten. Wird durch Vermittlung von Feuchtigkeit eine fortschreitende Ammoniakbildung begünstigt, so wird dieses an Verbindung 1 treten und sie im weiteren Verlauf in Verbindung 2 überführen, welche dann vielleicht mit der in den Canthariden enthaltenen Säure eine Vereinigung eingeht.

Ich zweifle nicht, dass eine genaue Erforschung die Stickstoffverbindungen des Cantharidins uns Mittel und Wege an die Hand geben wird, das in den Canthariden umgewandelte Cantharidin wieder zu gewinnen; doch werden die Methoden dazu jedenfalls nach dem Grade der Umwandlung verschiedene und umständliche sein. Meiner Meinung nach wäre es an der Zeit, dass man aus den Pharmacopöen die häufig unzuverlässigen Cantharidenpräparate verbannte und dafür die sicher wirkenden Cantharidinpräparate einführt. Rücksichten wie beim Opium können hier nicht obwalten, da in den Canthariden das Cantharidin das allein wirksame Prinzip ist. Eine allgemeine Verarbeitung der Canthariden, womöglich im frischen Zustande, auf Cantharidin würde einem grossen Verluste dieses werthvollen Stoffes vorbeugen, und zu einer bedeutenden Preisermässigung derselben beitragen.

Buenos Aires 1875.

Ein Beitrag zur pharmacognostischen und chemischen Kenntniss des Cacaos.

Von Piers Trojanowsky, Mag. der Pharmacie in Dorpat. *)

Nach einer kurzen Einleitung beginnt der Verfasser den pharmacognostischen Theil der Arbeit damit, dass er zuerst das Wenige mittheilt, was von der Geschichte des Cacaos bekannt ist, und dann zum botanischen Theile übergeht. Er berührt die Familie „Büttneriaceen“, welcher die Gattung Theobroma, deren verschiedene Arten uns den Cacao liefern, angehört, nur sehr kurz und giebt dann eine längere Beschreibung des Cacaobaumes, welcher er eine Aufzählung aller bis jetzt bekannten Theobromaarten (nach Bernoulli entnommen dem Jahresbericht über die Fortschritte der Pharmacie, Pharmacognosie und Toxikologie. Wiggers und Husemann 1870. pag. 202.) folgen lässt.

*) Auszug aus der Inauguraldissertation.