

1157.

Ein
Beitrag zur Kenntniss
des
Cantharidins
in der *Cantharis vesicatoria* Latreille.

Eine mit Genehmigung einer
Hochverordneten Medicinischen Facultät
der
Kaiserlichen Universität zu Dorpat
zur Erlangung
des
Magistergrades der Pharmacie
verfasste und zur öffentlichen Vertheidigung bestimmte

Abhandlung

von

Carl Blum

aus Mitau.

BIBLIOTH:
ACADEM:
DORPAT:

Dorpat.

Druck von C. Mattiesen.

1865.

1257

1257

Der Druck ist unter den gesetzlichen Bedingungen gestattet.
Dorpat, den 8. Mai 1865.

Nr. 148.

Dr. Rud. Buchheim,
d. Z. Dezan der medicinischen Facultat.

1257

Herrn

Dr. Georg Dragendorff,

ordentlichem Professor der Pharmacie,

als

schwacher Beweis seiner tiefsten Hochachtung

gewidmet vom

Verfasser.

Das 1812 von Robiquet in den Canthariden aufgefundene Cantharidin hat in mehrfacher Beziehung das Interesse der Chemiker auf sich gezogen. Der Umstand, dass es das eigentlich medicinisch Wirksame der genannten und verwandten Insecten darstellt, hat bei der neueren, in die Arzneimittellehre eingeführten Richtung wünschenswerth gemacht, den Stoff leicht rein darstellen zu lernen, um sich seiner zu medicinischen Zwecken zu bedienen. Das Bestreben der Pharmaceuten, sich einen chemischen Maassstab zu verschaffen für die Güte ihrer Präparate und Drogen, hat es vernothwendigt, genaue Methoden zu quantitativer Bestimmung des Cantharidins in den dasselbe führenden Medicamenten aufzusuchen. Die Erfahrung endlich, dass sowohl die Canthariden selbst, wie einige ihrer officinellen Präparate in verbrecherischer Absicht innerlich angewendet worden, erweckt das Verlangen, wo der Verdacht solcher Verbrechen vorliegt, dieselben durch chemischen Nachweis des Giftes constatiren zu können. Mehrere Chemiker, namentlich Procter, Warner, Ferrer und Tichburne, sahen sich durch die erwähnten Fragen veranlasst, Versuche anzustellen, um das Cantharidin in qualitativ- und quantitativ-befriedigender Weise abzuscheiden. Keine der von den genannten Chemikern veröffentlichten Arbeiten, schien die Frage völlig zu lösen. Namentlich blieb es auch bei der neuesten von Procter empfohlenen Abscheidungsmethode mittelst Chloroform wahrscheinlich, dass nur ein Theil des z. B. in den

Canthariden vorhandenen Cantharidins zur Nachweisung gelang. Bei einigen bekannten Bestimmungsmethoden war es offenbar, dass sie nur ein höchst unreines Cantharidin liefern könnten. Bei andern war ein Verlust unvermeidlich. Ein Mittel, alles in den Canthariden und aus ihnen bereiteten Präparaten vorhandene Cantharidin nachzuweisen, blieb Bedürfniss.

Auf den gütigen Rath und unter der freundlichen Leitung des Herrn Professor Dragendorff, habe ich einige Versuche darauf gerichtet, diese Fragen ihrer Lösung näher zu bringen, deren Resultate nebst den dabei beobachteten Eigenschaften des reinen Cantharidins, ich in diesen Blättern der Oeffentlichkeit übergebe. Letztere scheinen mir um so mehr einige Beachtung zu verdienen, als sie theilweise im Widerspruche stehen zu den bis dahin bekannt gewordenen Beobachtungen über diesen Gegenstand.

Vielleicht werden die gewonnenen Resultate dazu dienen können, einem späteren Nachfolger, der mit einem grösseren Quantum des bisher sehr kostbaren Materials ausgestattet ist, seine Arbeit zu erleichtern.

Ich ergreife diese Gelegenheit, Herrn Professor Dragendorff meinen innigsten Dank auszusprechen, für die unermüdlige Bereitwilligkeit, mit der er mir alle nöthigen Hilfsmittel zu dieser Untersuchung zur Disposition gestellt, so wie für die Unterstützung, die er mir bei Bearbeitung dieser Schrift gewährt hat.

Bisherige Beobachtungen über das Cantharidin und sein Vorkommen in der *Cantharis vesicatoria* und andern blasenziehenden Insecten.

Was die Anwendung der Canthariden als Heilmittel betrifft, so finden wir sie schon bei Hippocrates¹⁾ gerühmt, der namentlich anrath, den Kopf sammt den Fühlhörnern, die Flügeldecken, die häutigen Flügel und die Beine als gänzlich wirkungslos zu verwerfen. Plinius, Galenus²⁾ glaubten, die Flügeldecken seien ohne alle Wirkung und hielten sie sogar für ein Gegenmittel des übrigen Thieres; ähnliche Ansichten hatten sich auch bis zum Anfange des 19. Jahrhunderts vererbt. Im Jahre 1812 wurde von Robiquet das wirksame Princip der Canthariden entdeckt und bald darauf gab Thom. Thomson demselben den Namen Cantharidin. Latreille, Cloquet, Audoin³⁾ glaubten im Jahre 1826 durch Versuche festgestellt zu haben, dass das Wirksame in sämtlichen Körperteilen der Canthariden vorhanden sei. In demselben Jahre stellte Farines⁴⁾, Apotheker in Perignan, Versuche mit Cantharidenpflastern an, die er respective aus den gepulverten Flü-

1) Vierteljahresschrift f. prkt. Pharm. v. Wittstein. 1860. IX. 267.

2) Ebendasselbst.

3) Ebendasselbst.

4) Ebendasselbst.

geldecken, den Flügeln, den Fühlhörnern und den Beinen des Thieres bereitet hatte, kam jedoch zu dem Schlusse, dass nur die weichen Theile des Thieres blasenziehende Wirkung besitzen. Farines' Ansichten wurden 1855 von Courbon⁵⁾ und 1856 von Berthoud⁶⁾ insofern widerlegt, als namentlich letzterer in dem Leibe und der Brust, die er als weiche Theile bezeichnet 0,1692% Cantharidin nachwies, und in den Flügeldecken, Flügeln, Fühlhörnern und Beinen, von ihm die hornartigen Theile genannt, 0,0424% Cantharidin. Es blieb nur noch nachzuweisen, ob der eigentliche Chitinpanzer des Insectes Cantharidin enthalte.

Auch Ferrer⁷⁾ hat durch genaue Versuche (mit Chloroform angestellt) gezeigt, dass sämtliche Leibestheile Cantharidin liefern, die weichen Theile aber in grösserer Menge. Zu demselben Schlusse war er auch bei Untersuchungen verwandter Arten der *Cantharis ves.* gekommen. 11 Grmm. Beine der *C. vesicatoria* hatte Ferrer mit Chloroform extrahirt, nach dem Verdunsten des Chloroforms den Rückstand zur Absorption des fetten Oeles zwischen Druckpapier gepresst und die zurückbleibenden kleinen Nadeln, aus Chloroform umkrystallisirt, wogen 0,01 Grmm., welchen aber noch ein wenig grünes Oel anhing.

17 Grmm. Köpfe und Fühlhörner, auf dieselbe Weise behandelt, lieferten 0,015 Grmm. Cantharidin.

11 Grmm. Flügeldecken und Flügel lieferten bei ähnlicher Behandlung 0,009 Grmm. Cantharidin.

30 Grmm. Brust und Leib lieferten 0,072 Grmm. Cantharidin.

Von Untersuchungen verwandter Arten der *C. vesicatoria* auf blasenziehende Stoffe, ist wohl die älteste von Dana⁸⁾ ausgeführt, der in der Kartoffelfliege (*C. vittata*), die sich bei Cam-

5) Vierteljahresschrift f. prkt. Pharm. v. Wittstein. 1860. LX. 267.

6) Ebendasselbst.

7) Ebendasselbst.

8) Buchner's Repert. f. prkt. Pharm. 1823. X. 167.

bridge sehr häufig finden soll, ein animalisches Alkali von blasenziehender Kraft aufgefunden zu haben glaubt. Nächst ihm sollen nach Ferrer's⁹⁾ Mittheilungen Blot (1824) und besonders Bretonneau (1828) mit vielen solcher Käfer experimentirt haben. Letzterer empfiehlt bei Untersuchungen auf blasenziehende Stoffe, sich junger Hunde zu bedienen; deren innere Lippenfläche so empfindlich für den blasenziehenden Stoff sei, dass es hinreiche, vier bis fünf Minuten lang eine Spur Cantharidin enthaltenden Fettes mit jener Schleimhaut in Berührung zu lassen, um deren Epithelium in weniger als einer Viertelstunde auf der ganzen applicirten Stelle abgelöst zu sehen. Zum Behufe der Nachweisung des Cantharidins extrahirte Bretonneau das gepulverte Insect mit heissem Aether, löste nach dem Verdunsten des Aethers den Rückstand in etwas fettem Oele auf und strich diese Lösung auf die innere Lippenfläche eines jungen Hundes. Auch Farines¹⁰⁾ hat blasenziehende Wirkung gewisser Species beobachtet und glaubt den in wärmeren Distrikten lebenden Insecten, namentlich während der Begattungszeit, eine viel stärkere Wirkung zuschreiben zu dürfen. Warner¹¹⁾ hat einige vergleichende Untersuchungen über den Gehalt an Cantharidin in der *C. vittata*, *Mylabris Cichorii* und *C. vesicatoria* veröffentlicht. Er erschöpfte Canthariden durch Kochen mit Wasser, verdampfte das wässrige Dekokt bei einer nicht über 100° C gehenden Temperatur zu steifem Extrakte und kochte dieses mit Alkohol aus. Es blieb ein in Alkohol unlöslicher Theil zurück, der keine hautreizenden Eigenschaften besass; der in Alkohol lösliche Theil des steifen Extraktes hinterliess beim Verdampfen eine zerfliessliche, sauer reagirende Masse, welche wesentlich aus der sogenannten gelben Materie der Canthariden nebst dem Cantharidin bestand.

9) Vierteljahresschrift f. prkt. Pharm. v. Wittstein. 1860. IX. 269.

10) Vierteljahresschrift f. prkt. Pharm. v. Wittstein. 1860. IX. 269.

11) Ebendasselbst. 1857. VI. 86.

(Warner bemerkt hierzu, dass diese gelbe Materie¹²⁾ die Eigenschaft besässe, das an und für sich in Wasser und kaltem Alkohol unlösliche Cantharidin, in letztern Flüssigkeiten löslich zu machen.)

Der Abdampfrückstand des geistigen Auszugs wurde nun in mässiger Wärme getrocknet, feingerieben, mit seinem halben Gewichte fein gepulverter und gereinigter Thierkohle vermengt, das Gemenge mit Aether durchtränkt, nach 24 Stunden in einen Verdrängungsapparat gebracht und mit Aether extrahirt. Der ätherische Auszug hatte beim Verdunsten fast reines Cantharidin hinterlassen, welches nur einen schwachen Stich in's Gelbe besass, der aber durch Schütteln mit Alkohol entfernt worden.

Gran.		Gran.	
500 C. vesicatoria	sollen auf diesem Wege	2,03	Cantharidin gegeben haben.
500 C. vittata	" " " "	1,99	" " "
500 Mylabris Cichorii	" " " "	2,13	" " "

Wie meine Versuche darthun werden, kann solchergestalt durchaus nicht alles Cantharidin ausgezogen worden sein, dagegen muss der letztgenannte Stoff in sehr unreinem Zustande erhalten worden sein, so dass die scheinbar grosse Ausbeute theilweise auf Rechnung von verunreinigenden Stoffen geschrieben werden muss.

Ferrer¹³⁾ hat 10 Arten der Gattung Mylabris untersucht und fügt zugleich derselben Mittheilung auch noch Resultate Anderer, über andere blasenziehende Species hinzu:

So soll Leclerc Cantharis gigas, C. verticalis, Oenas segetum, O. syriacus, Tetraonyx tigridipennis, T. quadrilineata, Lydus flavipennis, L. algiricus, Decatoma lunata, so wie Hycleus

12) Procter erwähnt (Vierteljahresschrift f. prkt. Pharm. v. Wittstein. 1853. II. 329), dass diese gelbe, vom geistigen Extrakte mittelst Wassers getrennte Materie die lösliche Eigenschaft verliert, wenn sie einmal abgeschieden worden ist.

13) Vierteljahresschrift f. prkt. Pharm. v. Wittstein. 1860. IX. 270.

Bilbergii und *H. argus* untersucht und mit Cantharidin versehen gefunden haben.

Courbon, der in Montevideo die Arten *C. adpersa*, *C. cavernosa* und *C. Courbonii* anwendet, hält *C. adpersa* für wirksamer, als *C. vesicatoria*.

Von der Gattung *Zonitis* hat Farines eine einzige Art, *Z. quadripunctata*, blasenziehend gefunden.

Die Gattung *Meloe* wurde von Blot, Bretonneau, Leclerc und Farines geprüft und mehrere Arten derselben für blasenziehend gefunden, die auch in Spanien Anwendung finden.

Weiter führt Ferrer an, dass im *Journal of the Academy of natural sciences of Philadelphia* (Nr. 2, 1821) die Beschreibung einer Spinnenart enthalten sei, (nach Heetz *Tegenaria medicinalis*) welche man in mehreren Gegenden der Vereinigten Staaten statt der Canthariden anwendet.

Leclerc soll viele Arachniden z. B. *Tegenaria domestica* untersucht haben, aber sämtliche für unwirksam gefunden.

Folgende sind die 10 Arten der Gattung *Mylabris*, welche Ferrer selbst auf ihren Gehalt an Cantharidin geprüft:

20 Grmm.	<i>Mylabris pustulata</i>	gaben	0,066 Grmm.	fast weisses Cantharidin.
15	" "	<i>punctum</i>	" 0,029	" " " "
30	" "	<i>Cichorii</i>	" 0,030	" " " "
20	" "	<i>Sidae</i>	" 0,025	" " " "
15	" "	<i>Schoenherri</i>	" 0,020	" " " "
10	" "	<i>moquinia</i>		gaben eine kaum wägbare Spur.

M. Lavaterae, *Afzelii*, *variabilis* und *maculata* sollen auch Cantharidin enthalten haben.

Ueber den Cantharidgehalt der *Mylabris variegata*, die in Griechenland gegen Hundswuth angewendet wird, hat Landerer¹⁴⁾ in neuerer Zeit Mittheilungen gemacht.

Untersuchungen über diejenigen Bestandtheile der Canthariden, welche das Cantharidin in diesen begleiten, sind na-

14) Pharm. Zeitschr. f. Russland. Jahrg. III. S. 525.

mentlich von Robiquet und später von Goessmann, endlich von Procter angestellt.

Goessmann¹⁵⁾ (aus dessen Dissertation: über die Bestandtheile der Canthariden. Göttingen 1853) hat das aus dem Aetherauszuge der Canthariden erhaltene rückständige Fett einer Analyse unterworfen. Es soll von butterartiger Consistenz, etwas körnig, stark grün gefärbt, von saurer Reaction, und im Gemenge von saurem stearin-, palmitin- und elainsaurem Lipyl-oxyde¹⁶⁾ sein.

W. Procter jun.¹⁷⁾ führt folgende Bestandtheile der Canthariden an: Cantharidin, gelbes fettes Oel, grünes fettes Oel, gelbe klebrige Substanz, schwarze Substanz, Osmazom, Harnsäure, Essigsäure, Phosphorsäure, phosphorsauren Kalk und phosphorsaure Magnesia.

Die erste Analyse des Cantharidins soll nach Thierry¹⁸⁾ von Plisson und Henry ausgeführt sein. Nach derselben enthält das Cantharidin in 100 Theilen $C_{6,2556} H_{8,113} N_{0,789} O_{1,3115}$.

Nach ihm hat Regnault¹⁹⁾ das Cantharidin nochmals analysirt, der keinen Stickstoff fand, sondern eine Zusammensetzung aus $C_{10} H_8 O_4$. Diese Formel wird durch Versuche von Lavini und Sobrero²⁰⁾ bestätigt.

15) Annalen d. Chem. u. Pharm. v. Wöhler, Liebig u. Koppe. 1853. LXXXV. 317.

16) *Ich hatte ungefähr gegen 40 Grm. pulverisirte Cathariden mit wetigetsthaltigem Aether erschöpft, das Filtrat bis auf einen geringen Rückstand verdunstet, den Rückstand mit Wasser verdünnt, das ausgeschiedene Fett (ungefähr 1½ Grm.) mit Wasser gewaschen. Das Fett war von butterartiger Consistenz, grüner Farbe, saurer Reaction; nachdem ich dieses Fett mit Bleioxyd versetzt, die Seife oftmals mit warmem Wasser gewaschen, dieses filtrirte Waschwasser auf dem Dampfbade verdampft, hinterblieb ein trockner gelber Rückstand, der weder Glycertin noch Blei enthielt.*

17) Vierteljahrsschrift f. prkt. Pharm. v. Wittstein. 1853. II. 322.

18) Geiger's und Liebig's Annalen d. Pharm. 1835. XV. 315.

19) Buchner, Repert. 1841. LXX.

20) Neues Jahrb. f. Pharm. Bd. VII. p. 467.

Als bestes Auflösungsmittel des Cantharidins in den Canthariden, empfiehlt W. Procter²¹⁾ das Chloroform, nur führt er leider keinen quantitativen Versuch an. Er macerirte pulverisirte Canthariden 48 Stunden mit der doppelten Menge Chloroform, liess darauf das Chloroform gehörig ablaufen, verdrängte das in den Canthariden zurückgebliebene Chloroform mit Alkohol von 0,835 spec. Gw. und überliess die so erhaltene Chloroformflüssigkeit der freiwilligen Verdunstung, wobei als Rückstand ein Netz von krystallisirtem Cantharidin zurückblieb, welches eine gewisse Menge grünen Oeles einschloss. Er liess diesen Rückstand zur besseren Ausscheidung der Krystalle 48 Stunden lang stehen und brachte dann denselben auf eine Lage Fliesspapier, um das Oel einsaugen zu lassen. Die zurückgebliebenen Krystalle löste er in einem Gemische von Chloroform und ein wenig Alkohol und erhielt sie, nach dem freiwilligen Verdunsten des Chloroforms, fast ganz rein.

Nach Procter rühmt in neuester Zeit C. Tichburne²²⁾ das Chloroform als das beste Lösungsmittel für Cantharidin. Er setzte eine aus 3 gr. Canthariden bereitete Tinktur zu einer halben Pinte (8 Unzen) Wein, fügte darauf eine Unze Chloroform hinzu und schüttelte dieses Gemenge einen Tag hindurch fleissig um. Nachdem das Chloroform abgehoben und filtrirt worden war, überliess er es der freiwilligen Verdunstung. Mit dem erhaltenen Rückstande hat er ganz bemerkbare blasenziehende Wirkung hervorrufen können. Was die Eigenschaften des reinen Cantharidins betrifft, namentlich die Flüchtigkeit und Löslichkeit des freien Cantharidins und des in den Canthariden vorhandenen, so habe ich darüber nur folgende Veröffentlichungen finden können.

Nach W. Procter²³⁾ ist das Cantharidin ein weisser krystallinischer Körper. Gewöhnlich hat es die Form kleiner,

21) Neues Repert. f. Pharm. v. Buchner jun. 1852. I. 322.

22) Vierteljahresschrift f. prkt. Pharm. v. Wittstein. 1864. XIII. 429.

23) Ebendasselbst. 1853. II. 322.

flacher, vierseitiger Prismen, die aber eingerissen sind und daher treppenförmig erscheinen. Die sublimirten Krystalle sind rechteckige Prismen von grossem Glanze und zuweilen irisirend. Marignac²⁴⁾ beschreibt sie als 4seitige Säulen des 2 gl. Systems mit 4 flächiger auf die Flächen aufgesetzter Zuspitzung, während Robiquet²⁵⁾ und Thierry von rhombischen Säulen sprechen.

Löslichkeit. Das reine Cantharidin löst sich nach W. Procter weder in heissem noch in kaltem Wasser; wenig in kaltem, reichlich in heissem Alkohole; Aether wirkt noch besser ein, aber ebenfalls mehr in der Hitze, als in der Kälte. Chloroform ist das beste Lösungsmittel, und entzieht es dem wässrigen Aufgusse der Canthariden. Essigäther löst Cantharidin in der Hitze, aber beim Erkalten fällt dasselbe grösstentheils wieder heraus. Setzt man 1 Th. Cantharidin zu 20 Th. Olivenöl, und erhitzt auf 121° C., so löst es sich vollkommen auf, aber beim Erkalten scheidet sich das Cantharidin in glänzenden Nadeln rasch und in solcher Menge aus, dass die Flüssigkeit die Dicke eines Musses annimmt. Das völlig erkaltete von dem Cantharidin abgepresste Oel enthält noch so viel Cantharidin, um als Rubefaciens, nicht aber um als Epispasticum zu dienen²⁶⁾. 1 Th. Cantharidin bedarf 70 Th. Terpentinöl zur Auflösung in der Hitze, beim Erkalten scheidet sich der grösste Theil in langen asbestartigen Nadeln wieder aus. Papier, welches mit der erhaltenen Lösung getränkt ist, bewirkt auf der Haut keine Blasen²⁷⁾ Aceton löst das Cantharidin sehr gut auf, und steht in dieser Beziehung dem Chloroforme am nächsten; beim Abdampfen setzt die Lösung das Cantharidin in

24) Gmelin's Handbuch der organischen Chemie. Bd. IV. 1862. S. 423.

25) Ebendasselbst.

26) *Wenigstens kann ich nur in diesem Sinne die etwas undeutliche Angabe Procter's verstehen.*

27) *Wobet ich indessen dahingestellt lassen will, ob nicht Blasen erfolgen würden, falls man fettes Oel zumengen würde.*

Krystallen ab. Käuflicher Holzgeist löst es ebenfalls, aber in geringerer Menge als das Aceton. Essigsäure von 1,041 spec. Gw. wirkt in der Kälte nur schwach ein, in der Hitze besser, und beim Erkalten fällt wieder ein Theil heraus, aber erst allmählig. 1 Th. Cantharidin wurde mit 40 Th. krystallisirbarer Essigsäure fünf Stunden lang in Berührung gelassen, es fand aber nur wenig Einwirkung statt, beim Erwärmen verschwanden die Krystalle bald, und kehrten in der Kälte langsam wieder. Um zu erfahren, ob eine Verbindung des Cantharidins mit der Essigsäure existire, dampfte Procter eine Auflösung zur Trockne ab, setzte zu dem Rückstande concentrirte Schwefelsäure und erhitzte wieder, konnte aber keinen Geruch nach Essigsäure bemerken; als er nun $\frac{1}{2}$ Gr. essigsauers Kali hinzufügte, entwickelte sich sogleich wahrnehmbarer Essigsäuregeruch. Ameisensäure löst kalt und heiss nur eine Spur von Cantharidin auf. Salzsäure von 1,18 spec. Gw. wirkt in der Kälte kaum, in der Hitze wenig lösend ein. Phosphorsäure, in 5. Th. Wasser gelöst, verhält sich ebenso. Concentrirte Schwefelsäure löst es in der Hitze ohne Färbung reichlich auf, und setzt es beim Erkalten wieder unverändert in Krystallen ab. Salpetersäure von 1,38 spec. Gw. löst es ebenfalls reichlich in der Hitze und setzt beim Erkalten den grösseren Theil davon in glänzenden Krystallen unverändert wieder ab. Concentrirter Ammoniakliquor nimmt nur wenig Cantharidin auf, und scheidet es beim Verdampfen in Krystallen ab. Auflösungen von Kali und von Natron wirken gleichfalls lösend, aus der Lösung wird es durch Essigsäure gefällt.

Flüchtigkeit. Etwa 10 Gran reines trockenes Cantharidin brachte Procter auf die eine Schale einer Wage, welche noch $\frac{1}{15}$ Gr. ausschlug, die andere Schale damit in's Gleichgewicht gebracht und ein Gefäss mit Aetzkalk in die Nähe gestellt, um die Luft trocken zu erhalten. Nach Verlauf von einer Woche war das Gleichgewicht der beiden Schalen noch dasselbe, wie zu Anfang. Eine andere Portion Cantharidin

wurde mittelst eines Papiertrichters, um die Seitenwände nicht zu verunreinigen, auf den Boden einer Proberöhre geschüttet, und diese $\frac{1}{2}$ Zoll tief in ein Quecksilberbad, welches auch ein Thermometer enthielt, gebracht. Nachdem die Temperatur auf 100° gestiegen und $\frac{1}{2}$ Stunde lang darin erhalten war, zeigte sich noch kein Sublimat. Auch nicht bei 104° . Bei 121° bemerkte er nach 20 Minuten einen sehr schwachen Anflug. Bei 150° war derselbe wenig vermehrt, bei 182° deutlicher, aber noch schwach. Zwischen 205 und 210° schmolz das Cantharidin, sublimirte dann, einige Grade höher erhitzt, rasch und legte sich dabei in wohlgebildeten, der Salicylsäure ähnlichen Krystallen an.

Versuche, wie weit die Flüchtigkeit des Cantharidins in dem Zustande, wie es sich in den Canthariden befindet, mit der Flüchtigkeit des Cantharidins in isolirter Eorm übereinstimmt:

Procter übergoss in einer Flasche 600 Gran pulverisirter Canthariden mit 16 Unzen Wasser und macerirte sie 2 Stunden lang. Hierauf stellte er die Flasche in's Sandbad, verband sie mittelst einer langen Glasröhre mit einem tubulirten Recipienten, erhitzte die Flasche und liess den Inhalt bis etwa auf die Hälfte einkochen, während Röhre und Recipient sorgfältig abgekühlt wurden. Die nunmehr im Recipienten befindliche Flüssigkeit war opalisirend mit weissen obenauf schwimmenden Partikeln und roch stark nach Canthariden. Sie wurde in eine Flasche gegossen, wiederholt mit $\frac{1}{2}$ Unze Chloroform geschüttelt, wodurch die Partikeln und die Opalescenz verschwanden, und das Chloroform der freiwilligen Verdunstung überlassen. Dabei blieb ein farbloser halbkrySTALLINISCHER Rückstand von Wachsconsistenz und starkem, von dem der Insecten verschiedenen Geruche. Derselbe schmolz bei $+ 45^{\circ}$, verflüchtigte sich, ward aber dabei theilweise zersetzt und verdichtete sich zu später erhärtenden Tropfen; löste sich in Alkohol, Aether und Chloroform, unter Zersetzung in Schwefelsäure, und übte in Zeit von 24 Stun-

den auf der Haut keine Spur von Reizung aus. Die lange Glasröhre wurde hierauf mit Chloroform ausgespült und lieferte beim Abdampfen desselben noch mehr von der oben erwähnten, nicht blasenziehenden Substanz.

100 Gran gepulverte Fliegen wurde mit der Vorsicht, dass an den Seitenwänden nichts hängen blieb, in eine Proberöhre gebracht und diese 6 Stunden lang der Hitze des kochenden Wassers ausgesetzt. Es zeigte sich jetzt oberhalb der Fliegen an den Seitenwänden ein höchst geringer Anflug von mikroskopischen Krystallen, deren Menge noch nicht $\frac{1}{30}$ Gran betrug.

200 Gran Fliegen wurden in eine 2 Unzen-Retorte gebracht, welche sich dadurch zur Hälfte füllte, eine 2 Unzen-Vorlage angefügt und mit dieser noch ein drittes Gefäß verbunden. Die Retorte wurde im Quecksilberbade 2 Stunden lang auf einer Temperatur von 107° gehalten, ohne dass etwas anderes als ein wenig hygroskopisches Wasser entbunden worden wäre. Bei 211° sammelte sich nach und nach in der Vorlage eine farblose ölige Materie nebst Wasser, während in dem Halse der Retorte eine krystallinische Materie und Oel sichtbar wurden. Diese mit dem Oele vermengte krystallinische Materie zog auf der Haut Blasen. Die Hitze wurde jetzt rasch erhöht, wobei braune Dämpfe entstanden, aus denen sich ein dunkelgefärbtes brenzliches Oel, viele Krystalle eines Ammoniaksalzes und eine stark ammoniakalische wässrige Flüssigkeit in der Vorlage absetzten. Weder das dunkle Oel noch die Krystalle zogen Blasen, das Cantharidin war also wahrscheinlich durch die hohe Temperatur zersetzt.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass das Cantharidin weniger flüchtig ist, als man bisher angenommen hat, und dass die Ursache des Verderbens der Canthariden-Präparate wol namentlich der ausserordentlichen Neigung des Cantharidins, unter den ungünstigsten Umständen zu krystallisiren, in Verbindung mit seiner Unlöslichkeit an sich, zuzuschreiben wäre. Um so wünschenswerther wäre es daher wohl, ein Menstruum

zu entdecken, worin das Cantharidin auf unbestimmte Zeit gelöst bliebe.

Das spec. Gw. des Cantharidins muss nach Procter beträchtlich sein, denn es sinkt in Salpetersäure von 1,38 spec. Gw. unter. *Nach meinen eigenen Versuchen schwimmt es auf Chloroform, während es in Schwefelkohlenstoff untersinkt.*

Nach Eboli ²⁸⁾ entsteht, beim Erhitzen von Cantharidin mit etwas Vitriolöl zum beginnenden Sieden, auf Zusatz von chromsaurem Kali zu dieser Lösung, ein lebhaftes Aufbrausen und darauf nach einiger Zeit eine prächtig grüne Masse, die endlich trübe wird.

Eigene Beobachtungen bezüglich der Abscheidung des Cantharidins aus Canthariden.

Neben den angegebenen Beobachtungen begegnet man in einigen Lehrbüchern immer noch Angaben, aus denen man auf eine grössere Neigung zur Verflüchtigung des Cantharidins schliessen könnte, als man darf. Es schien mir im Anschluss an sie nicht überflüssig, die Frage ins Auge zu fassen, ob nicht etwa *in Gemeinschaft mit anderen flüchtigen Stoffen* das Cantharidin grössere Disposition für den Uebergang in Dampfzustand besitze. Hierauf bezügliche Versuche konnten zugleich zu einem Urtheil in der weiter aufzuwerfenden Frage führen, wie sich das *in den Canthariden befindliche* Cantharidin gegen Lösungsmittel verhalte und wieweit man mit dem einen oder andern derselben eine völlige Erschöpfung der Canthariden zu bewerkstelligen vermöge. Die folgenden Versuche wurden von dem bezeichneten Gesichtspunkte ausgehend unternommen.

Erster Versuch.

10 Gran reines pulverisirtes Cantharidin unterwarf ich mit 5 Unzen destillirten Wassers in einer Glasretorte der De-

28) Vierteljahresschrift f. prkt. Pharm. v. Wittstein. Bd. V. 573.

stillation; die Vorlage wurde durch Schnee stark abgekühlt. Nachdem die Hälfte der Flüssigkeit abdestillirt, schüttelte ich das Destillat mit Chloroform, hob letzteres ab, es später der freiwilligen Verdunstung überlassend. Es hinterblieb ein geringer bräunlicher Rückstand²⁹⁾, den ich, mit einigen Tropfen heissen Öles vermengt, mittelst eines Stückchens Watte auf den Oberarm applicirte. Nach 24 Stunden war auch nicht die geringste Röthung auf der Haut wahrzunehmen.

Das in der Retorte vorhandene Cantharidin war zu einer amorphen-fettartigen Masse geschmolzen. Es hatte seine blasenziehende Wirkung durchaus nicht eingebüsst.

Zweiter Versuch.

Die in der Retorte zurückgebliebene Flüssigkeit des 1ten Versuches, versetzte ich mit Chlorcalcium und unterwarf dieses bei 110°C. abermals der Destillation. Das Destillat, mit Chloroform geschüttelt, hinterliess nach dem Verdunsten des Chloroformes einen kaum merklichen Rückstand, der wiederum, mit etwas heissem Oele und Watte auf den Arm applicirt, auch nach Verlauf von 24 Stunden keine Röthung auf der Haut hervorbrachte.

Auch in diesem Falle hatte das im Rückstande in der Retorte befindliche Cantharidin seine blasenziehende Eigenschaft nicht eingebüsst. Es folgt hieraus, dass weder Destillation mit Wasser bei 100°C., noch Erhitzen mit demselben bei 110°C. reines Cantharidin zum Verflüchtigen bringt und dass ebensowenig Wasser bei den angegebenen Temperaturen eine merkliche Zersetzung des Cantharidins bewerkstelligen kann. Spätere Versuche haben dargethan, dass, wenn nur Cantharidin in das Destillat übergegangen wäre, diese Menge, auf angegebene Weise dem Wasser entzogen, physiologische Wirkungen hätte bewirken müssen. Dass auch die Gegenwart eines

29) Von dem ich mich später überzeugte, dass er von Verunreinigung des Chloroforms herstammte.

Salzes, wie z. B. Chlorcalcium ohne Wirkung war, verdient noch besonders hervorgehoben zu werden.

Canthariden anstatt des reinen Cantharidins in der in 1 und 2 angegebenen Weise behandelt, lieferten dasselbe Resultat.

Dritter Versuch.

23 Grm. Canthariden erschöpfte ich durch Kochen mit destillirtem Wasser, bis das Wasser farblos erschien, filtrirte sofort das heisse Dekokt und schüttelte letzteres nach dem Erkalten mit Chloroform. Nach dem Verdunsten des Chloroforms blieb ein geringer, gelber, fettiger Rückstand, der keine Krystallnadeln zeigte und auch sehr langsam physiologische Wirkung hervorrufen liess. (Das wässrige Dekokt war von gelbbrauner Farbe, saurer Reaktion, Geruch nach spanischen Fliegen.) Wasser zog demnach sehr unbedeutende Mengen Cantharidin aus.

Vierter Versuch.

30 Grm. pulverisirte Canthariden³⁰⁾ mit 7,5 Grm. gebrannte Magnesia in einem Mörser zusammengemischt, versetzte ich mit so viel destillirtem Wasser, dass das Ganze einen dicken Brei darstellte, that dieses in eine Retorte und unterwarf es in einem Chlorcalciumbade der Destillation. Da kein Cantharidin überdestillirte, so wurde später, um das raschere Verdunsten des in dem Breie vorhandenen Wassers zu befördern, durch die Retorte trockene Luft hindurchgeleitet, während zugleich die stark abgekühlte tubulirte Vorlage mit einem Aspiratore verbunden war. Die Temperatur des Chlorcalciumbades wurde allmählich bis 175°C. gesteigert und solange destillirt, bis der Retorteninhalt pulvertrocken war. Das Destillat roch stark nach Canthariden, war von alkalischer Reaktion, gelblich-opa-

30) Das Cantharidenpulver bezog ich zu allen meinen Versuchen aus der Apotheke des Herrn Köhler zu Dorpat.

lisirender Farbe und nach dem Schütteln des Destillats mit Chloroform, letzteres der freiwilligen Verdunstung überlassend, hinterblieb ein geringer bräunlicher Rückstand, der aber auch *keine* physiologische Wirkung hervorrief.

Da möglicherweise bei einer späteren Isolirung des Cantharidins aus den Canthariden, etwa zur Verseifung der Fette, die Mitwirkung einer unorganischen Basis in Anspruch genommen werden musste, so war es schon hier nothwendig, die vorigen Versuche dahin zu modificiren, dass anstatt eines Salzes eine Basis mit dem Cantharidin erhitzt wurde. Ich wählte zu diesem Behufe die Magnesia.

Fünfter Versuch.

Um mich nun zu überzeugen, ob das Cantharidin bei der obenerwähnten Temperatur und bei Gegenwart der Magnesia zersetzt worden sei, zog ich den in der Retorte erhaltenen pulvertrockenen Rückstand des 3ten Versuches 24 Stunden in einem Verdrängungstrichter mit Chloroform aus, entfernte darauf das in der Masse zurückgehaltene Chloroform mit Beihilfe einer Handluftpumpe, soweit thunlich, destillirte auf einen geringen Rückstand ab und überliess den Rückstand in einem Uhrgläschen der freien Verdunstung, wobei eine gelbgrüne fettartige Masse hinterblieb, die keine Krystallnadeln erkennen liess und sich fast vollständig in Schwefelkohlenstoff löste. Das in Schwefelkohlenstoff Lösliche bildete eine schmutzig-gelbe, seifenartige Masse und vermochte keine physiologische Wirkung auf der Haut hervorzurufen, während die Spur in Schwefelkohlenstoff Unlösliches mit einigen Tropfen heissen Oeles nach einigen Stunden auf der Haut kleine Blasen zog.

Jedenfalls war die Wirkung eine so geringe, dass sie unmöglich dem gesammten ursprünglich vorhanden gewesenen Cantharidin entsprechen konnte.

Sechster Versuch.

Da möglicherweise das Cantharidin in irgend eine in Chloroform unlösliche Verbindungsform übergegangen sein konnte, so goss ich auf den Rückstand im Verdrängungstrichter des 5ten Versuchs verdünnte Schwefelsäure (zwei Drachmen concentrirte Schwefelsäure auf 6 Unzen Wasser), digerirte das Gemenge bei gewöhnlicher Zimmertemperatur eine Stunde hindurch, zog den schwefelsauern Auszug mit Hilfe der Handluftpumpe bis auf den letzten Tropfen ab, und schüttelte diese schwarz-braune schwefelsaure Flüssigkeit, die nach Essigsäure roch, mit Chloroform. Der abgehobene Chloroformauszug wurde mit reinem destillirten Wasser gewaschen, um ihn von den etwa anhängenden Partikelchen schwefelsaurer Magnesia und Schwefelsäure zu befreien. Ich unterwarf darauf denselben der Destillation; es blieb ein grünes Fett vermengt mit vielen glänzenden farblosen Krystallnadeln als Rückstand, welchen ich mit verdünnter Schwefelsäure kurze Zeit erwärmte, dann filtrirte, um das auf dem Filter Rückständige abermals mit Chloroform zu behandeln. Die Schwefelsäure hatte jetzt aus dem Rückstande fast nur Chlorophyll mit Spuren von Fett und Cantharidin³¹⁾ gelöst, während das Chloroform aus dem auf dem Filter Rückständigen 0,0277 Grm. Cantharidin auszog = 0,0902%.

Wenn einerseits auch die hier angewendete hohe Temperatur und die Gegenwart der Magnesia keine Verflüchtigung des Cantharidins verursachte, so gewinnt andererseits der Versuch an Interesse, insofern er darthut, wie diese Magnesia das Cantharidin in eine in Chloroform so schwerlösliche Verbindungsform überführe, dass bei einer Extraction nur Spuren desselben in dieses übergehen, wie verdünnte Schwefelsäure diese Verbindung zerlege und wie Chloroform der verdünnten

31) Ich erlaube mir die Bemerkung, dass wo ich hier in diesen Blättern den *Namen Cantharidin* gebrauche, ich mich auch von der blasenziehenden Wirkung überzeugt habe.

Schwefelsäure das Cantharidin beim Schütteln entziehe. Aus dem mit verdünnter Schwefelsäure extrahirten Cantharidenrückstände zog nun Chloroform noch dort zurückgehaltenes Cantharidin aus.

Siebenter Versuch.

31 Grmm. pulverisirte Canthariden mit der doppelten Menge Chloroform in einem Verdrängungstrichter 24 Stunden digerirt, den Chloroformauszug mit Hilfe der Handluftpumpe abgezogen, unterwarf ich der Destillation.

Einen Theil des überdestillirten Chloroforms überliess ich der freiwilligen Verdunstung, um mich zu überzeugen, dass kein Cantharidin mit den Chloroformdämpfen mitgerissen sei; das Destillat hinterliess keinen Rückstand.

Nach dem Abdestilliren des Chloroformauszuges blieb ein dunkelgrünes — nach Bienenwachs riechendes — flüssiges Fett zurück, das bei $+12^{\circ}\text{C}$ erstarrte, vermengt mit langen farblosen Krystallnadeln; dieser Rückstand wurde auf ein gewogenes Filter gebracht, allmählich mit geringer Menge von Schwefelkohlenstoff³²⁾ übergossen, wodurch das Fett vollständig in Lösung ging, jedoch mit so vielem Cantharidin, dass ein Theil von dieser Lösung schon nach einigen Stunden starke Blasen zog. Das im Filter zurückgebliebene reine Cantharidin wog 0,0300 Grmm. = 0,0966 %.

Achter Versuch.

23 Grmm. pulverisirte Canthariden wurden in einem Verdrängungstrichter 3 mal 24 Stunden mit der doppelten Menge

32) Gewöhnlich verbrauchte ich bei jedesmaligem Auswaschen des Cantharidins 10 Cc. Schwefelkohlenstoff; später hatte ich aus mehreren Versuchen gefunden, dass 10 Cc. Schwefelkohlenstoff bei Gegenwart des Fettes und der gelben Materie gegen 0,0107 Grmm. Cantharidin löst, also die Angaben betreffend die Unlöslichkeit des Cantharidins in diesem Vehikel unrichtig sind.

Chloroform digerirt, mit Hilfe der Handluftpumpe das Chloroform abgezogen, und um dann noch das in den Canthariden zurückgebliebene Chloroform zu gewinnen, wurde noch auf die rückständigen Canthariden mehrere Mal Aether nachgegossen. Auf diese Weise wurden 0,0257 Grmm. Canthariden gewonnen = 0,1117 %.

Neunter Versuch.

23 Grmm. pulverisirte Canthariden digerirte ich in einem Verdrängungstrichter 2 mal 24 Stunden mit der doppelten Menge Aether, nach dem Abfiltriren des Aethers verdrängte ich noch den in den Canthariden zurückgebliebenen Aether durch eine neue Portion Aether, bis letzterer ziemlich farblos durchging. Der Aether schien weniger vom Fette gelöst zu haben, es war daher auch weniger Schwefelkohlenstoff zum Auswaschen der Cantharidinkristalle erforderlich. Ich erhielt bei diesem Versuche 0,0290 Grmm. Cantharidin = 0,126 %. Der überdestillirte Aether gab beim Verdunsten an der Luft keinen Rückstand, der Cantharidin enthielt. Vergleicht man die Resultate des 7., 8. und 9. Versuchs mit denjenigen anderer Beobachter, so muss es auffallen, dass die ausziehbaren Mengen von Cantharidin von mir ausserordentlich klein gefunden wurden.

Zehnter Versuch.

Die Löslichkeit des Cantharidins in verdünnter Schwefelsäure wurde folgendermassen controllirt: 23 Grmm. pulverisirte Canthariden wurden mit verdünnter Schwefelsäure 24 Stunden digerirt, der schwefelsaure Auszug abfiltrirt, letzterer mit Aether geschüttelt, der Aether abdestillirt. Auch hier blieb pulverartiges Cantharidin mit Spuren grünen Fettes zurück, welches durch Alkohol von 92° Tr. vom Cantharidin entfernt werden konnte. Die Ausbeute war sehr gering, nur 0,0021 Grmm. Cantharidin = 0,0091 %. Die durch verdünnte Schwefelsäure ausgezogenen, rückständigen Canthariden gaben an Ae-

ther Cantharidin ab, dessen physiologische Wirkung auf die Haut unverändert war.

Elfter Versuch.

23 Grmm. pulverisirte Canthariden wurden mit Alkohol 92° Tr. bei gewöhnlicher Temperatur digerirt, so lange der Alkoholzusatz erneuert, bis letzterer nichts mehr aufzunehmen schien, darauf der Alkohol abdestillirt, und nun blieb ein grünes Fett mit Krystallnadeln von Cantharidin zurück, deren Gewicht nach dem Reinwaschen mit Schwefelkohlenstoff 0,0198 Grmm. betrug = 0,0861 %.

Zwölfter Versuch.

Aus dem Versuche 10 ersah ich, dass Cantharidin in schwefelsäurehaltigem Wasser löslich sei. Möglicherweise konnte dieser Umstand dazu dienen, Fette und ähnliche Stoffe von demselben zu trennen. Ich stellte daher folgenden Versuch an: 23 Grmm. pulverisirte Canthariden wurden in der Wärme durch Alkohol 92° Tr. erschöpft, das alkoholische Filtrat bis auf $\frac{1}{3}$ der ursprünglichen Menge abdestillirt, mit verdünnter Schwefelsäure versetzt, mit Wasser stark verdünnt und so bei gewöhnlicher Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach 24 Stunden hatte sich alles in Lösung gegangene Fett auf die oberste Schicht der Flüssigkeit abgeschieden und konnte leicht durch Filtration von der Flüssigkeit getrennt werden. (Das Fett wurde nach mehrmaligem Waschen mit verdünnter Schwefelsäure von den letzten Spuren Cantharidins vollständig befreit, so dass es keinen Reiz auf die Haut hervorbrachte.) Die so erhaltenen schwefelsauren Flüssigkeiten wurden zusammen mit Magnesia neutralisirt, auf dem Dampfbade eingedampft, darauf dieser Rückstand mit Aether und verdünnter Schwefelsäure geschüttelt, der Aether mit Wasser gewaschen, abdestillirt, und lieferte 0,0342 Grmm. Cantharidin = 0,1487 %, das nur noch mit geringen Spuren der sogenannten gelben Materie verunreinigt war, aber

schon durch Waschen mit kaltem Wasser vollständig davon befreit wurde.

So befriedigend das Resultat dieses letzteren Versuches in Bezug auf Reinheit des Cantharidins ausgefallen war und so schlagend dasselbe den Umstand bewies, dass das durch Zumischen verdünnter Schwefelsäure zu weingeistiger Cantharidentinctur abgeschiedene Fett kein Cantharidin zurückhalte, so wenig konnte doch die quantitative Ausbeute dieses Versuches und die Versuche 10 und 11 befriedigen, wenn man nicht von vornherein zu der jedenfalls für manche Fälle wahrscheinlichen Annahme greifen wollte, dass von früheren Beobachtern bei deren quantitativen Versuchen nur unreines Cantharidin erlangt worden sei. Wiederholungen des Versuches fanden in Versuchen 13 und 14 statt.

Dreizehnter Versuch.

40 Grmm. pulverisirte Canthariden wurden durch kochenden Alkohol 92° Tr. ausgezogen, der Alkohol bis auf $\frac{1}{8}$ der Menge abdestillirt, mit verdünnter Schwefelsäure und Wasser versetzt, 24 Stunden stehen gelassen, das ausgeschiedene Fett abfiltrirt und gehörig mit verdünnter Schwefelsäure ausgewaschen. Die so erhaltenen schwefelsauren Flüssigkeiten wurden zusammen auf dem Dampfbade eingeengt, mit Aether geschüttelt und der Aether abdestillirt. Der Rückstand betrug 0,0380 Grmm. Cantharidin = 0,095 %.

Vierzehnter Versuch.

20 Grmm. pulverisirte Canthariden, 5 mal mit je 6 Unzen starken Alkohols 92° Tr. ausgekocht und überhaupt wie im 13. Versuche verfahren, lieferten 0,0195 Grmm. Cantharidin = 0,0965 %.

Nächst dem Wasser ist nach meinen Versuchen der Alkohol das allerschlechtesten Extractionsmittel für Canthariden. Bei meinem 12. Versuche musste ich auf 23 Grmm. Canthariden

ungefähr 8 Pfund Alkohol verbrauchen, während ich bei diesem 13. und 14. Versuche respective 4 und 5 mal mit je 6 Unzen Alkohol die Canthariden kochte, aber auch dafür eine geringere Ausbeute erzielte.

Da ich befürchtete, dass bei dem grossen Volumen der Flüssigkeit nicht alles Cantharidin durch Aether aufgenommen werde, so wurden die voraufgegangenen Versuche folgendermassen modificirt.

Fünfzehnter Versuch.

20 Grmm. pulverisirte Canthariden wurden mit kochendem Alkohol 92° Tr. ausgezogen, der Alkohol bis auf $\frac{1}{10}$ der ursprünglichen Flüssigkeit abdestillirt, dem Reste verdünnte Schwefelsäure und Wasser hinzugemischt, 24 Stunden stehen gelassen, von dem ausgeschiedenen Fette durch Filtration getrennt, das Filtrat mit kohlensaurer Magnesia neutralisirt, eingedampft und darauf dieser erhaltene Rückstand mit Aether geschüttelt, der kein Cantharidin aufnahm. Wurde dagegen mit Aether und verdünnter Schwefelsäure geschüttelt, so hinterliess der abgehobene Aether, nachdem er mit Wasser gewaschen und abdestillirt worden, 0,0184 Grmm. Cantharidin = 0,0920%. Ebenfalls kein besseres Resultat als bei früheren Versuchen.

Also auch im Aether scheint die schon vorher wahrscheinlich gemachte Magnesiaverbindung des Cantharidins unlöslich zu sein. Ihre grosse Schwerlöslichkeit in Alkohol und Schwefelkohlenstoff konnte später ebenfalls constatirt werden.

Es musste nun zunächst die Frage weiter entschieden werden, ob in der That in den mir vorliegenden Canthariden nicht mehr Cantharidin vorhanden sei, als meine bisherigen Versuche ergeben hatten.

Sechszehnter Versuch.

Die ursprünglichen, durch starken Alkohol ausgekochten Canthariden mischte ich mit gebrannter Magnesia und Wasser zu einem Breie an, brachte dieses Gemenge auf dem Dampf-

bade zur Trockne, schüttelte darauf die trockne zerriebene Masse mit Aether und verdünnter Schwefelsäure, destillirte den abgehobenen mit Wasser gewaschenen Aetherauszug ab und erhielt auf diese Weise noch 0,0244 Grmm. Cantharidin = 0,122%. Die rückständigen erschöpften Canthariden behandelte ich mit kochendem, schwefelsäurehaltigem Alkohol, ebenso auch mit Chloroform, mit reinem Aether; aus allen diesen Auszügen liess sich weder geringe physiologische Wirkung noch Cantharidinkrystalle erhalten.

Im Ganzen lieferten also die 20 Gramm. Canthariden 0,214% reines Cantharidin. Nach diesen Versuchen scheint es mir, als wenn das Cantharidin in den Canthariden in einer leichter löslichen- und einer schwerlöslichen Form vorkomme. Das Resultat dieses Versuches legte zwei Fragen nahe a) ist der in Alkohol unlösliche Theil der Canthariden in einer Verbindungsform vorhanden, welche erst der Einwirkung der Magnesia bedarf, um gelöst zu werden, oder war es b) die später angewendete Schwefelsäure, der diese Wirkung zuzuschreiben. Da die Wahrscheinlichkeit von der Existenz einer Verbindung des Cantharidins mit Magnesia nahe gelegt war, welche letztere in Chloroform, Aether und Alkohol sehr schwerlöslich sein muss, die aber durch Schwefelsäure zerlegt wird, so war ja möglich, dass in dieser oder einer verwandten Form ein Theil des Cantharidins in den Canthariden vorkomme. Die in a) bezeichnete Möglichkeit veranlasste den

Siebenzehnten Versuch.

23 Grmm. pulverisirte Canthariden mit Wasser und 8 Grmm. Magnesia vermischt, auf dem Dampfbade zur Trockne gebracht, die trockne Masse durch Kochen mit Wasser erschöpft, der wässrige Auszug mit Aether und Schwefelsäure geschüttelt, der Aether mit Wasser gewaschen, darauf abdestillirt, hinterliessen einen Rückstand von 0,0217 Grmm. reinen Cantharidins = 0,0943%.

Sein Ergebniss entspricht demjenigen der vorher unter 17 bis 13 angezeigten Experimente. Wieweit dies Zufall war, will ich unentschieden lassen. Immerhin leuchtet es ein, dass die hier benutzte Methode keinen Vorzug vor den bezeichneten früheren beanspruchen kann. Unmöglich erschien es nach diesem Versuche nicht, dass ein Theil des Cantharidins in den Canthariden chemisch gebunden vorliege, jedoch in einer Verbindungsform, die durch Magnesia nicht zerlegt wird.

Zur Entscheidung der in 16 b) angedeuteten Frage wurden folgende Proben gemacht.

Achtzenter Versuch.

20 Gramm pulverisirte Canthariden wurden 3 mal mit je 4 Unzen schwefelsäurehaltigem Alkohole 92°Tr. ausgekocht, das Fett wiederum, nach dem Abdestilliren des Alkohols, durch Hinzusatz von Wasser abgeschieden, das Filtrat nebst dem Waschwasser des Fettes mit Magnesia neutralisirt, eingedampft, der Rückstand mit Aether und verdünnter Schwefelsäure geschüttelt und der mit Wasser gewaschene Aetherauszug abdestillirt. Es blieb ein Rückstand von 0,0225 Grmm. Cantharidin = 0,1125 %.

Neunzehnter Versuch.

23 Gramm pulverisirte Canthariden wurden 5 mal mit je 5 Unzen schwefelsäurehaltigem Alkohole ausgekocht (auf 5 Unzen Alkohol nahm ich 50 Tropfen der gewöhnlichen verdünnten Schwefelsäure), der Alkohol bis auf etwas Geringes abdestillirt, der Rückstand mit Wasser verdünnt und nach 5 Stunden vom ausgeschiedenen Fette durch Abschöpfen des letzteren mit einem Hornlöffel befreit. Das schwefelsaure Waschwasser des Fettes nebst der ursprünglichen schwefelsauren Flüssigkeit mit Aether geschüttelt, der filtrirte Aetherauszug abdestillirt, lieferte 0,0418 Grmm. reines Cantharidin = 0,1817 %. Es war nicht uninteressant zu sehen, wie sich diese Methode eigne, sehr kleine Mengen des Cantharidins aufzusuchen.

Zwanzigster Versuch.

0,1 Grmm. pulverisirte Canthariden kochte ich mit schwefelsäurehaltigem Alkohole. Nach dem Verdunsten des Alkohols blieben noch deutliche mit freiem Auge erkennbare Cantharidinkrystalle mit etwas Fett zurück, welches erwärmt mit etwas Watte auf den Arm applicirt, nach einigen Stunden tüchtige Blasen zog.

Einundzwanzigster Versuch.

0,05 Grmm. pulverisirte Canthariden behandelte ich mit schwefelsäurehaltigem Alkohol. Auch hier waren noch einzelne Cantharidinkrystalle zu sehen, und die Menge war noch hinreichend, blasenziehende Wirkung hervorzurufen.

Die Gesammtmenge von Cantharidin, welche späteren Versuchen zufolge in dem angewendeten Material als vorhanden angenommen werden kann, würde zu resp. 0,00028 Grmm. und 0,00014 Grmm. festgestellt werden können. Wenn schon diese geringen Mengen Cantharidin auf der Haut meines Armes eine derartige Wirkung ausübten, wie kleine Mengen dürften dann noch nachweisbar sein, wenn man sich der von Bretonneau empfohlenen Reaction auf die Haut der innern Lippenfläche eines jungen Hundes bedienen wollte.

Auch ein Versuch nach der in 19 beschriebenen Methode, grössere Mengen von Cantharidin darzustellen, schien nicht überflüssig, insofern als diese Methode möglicherweise für die Bereitung in chemischen Fabriken Beachtung verdienen könnte, namentlich da sie Anwendung des Aethers und Chloroforms vermeiden lässt.

Zweiundzwanzigster Versuch.

1250 Grmm. pulverisirte Canthariden wurden im Ganzen mit 45 Pfund schwefelsäurehaltigen Alkohols 92° Tr. ausgekocht, die rückständigen Canthariden noch mit 10 Pfund schwefelsäurehaltigem Wasser in der Wärme digerirt (um nament-

lich den Rest des zurückgebliebenen Alkohols zu gewinnen), die nun so erhaltenen Flüssigkeiten zusammengegossen und überhaupt weiter wie im 19. Versuche verfahren.

Ich erhielt bei diesem Verfahren, nachdem ich noch die Krystalle aus Chloroform umkrystallisirte und mit kaltem Alkohol gewaschen, 2,2759 Grmm. Cantharidin = 0,1821%.

Verlust an Alkohol hatte ich im Ganzen 6 Pfund; Verlust an Aether 11 Unzen. Berechnet man die hierzu gehörigen Ingredienzien nach den gewöhnlichsten Preisen, so kosten:

1250 Grmm. Canthariden	=	250	Kop. S.
6 Pfund Alkohol . . .	=	210	„
11 Unzen Aether . . .	=	50	„

5,10 Rbl. S. kosten somit 2,2759 Grmm. Cantharidin. Eine Drachme Cantharidin würde somit 8,35 Rbl. S. kosten, während eine Drachme Cantharidin im Einkaufe 14 Rbl. S. kostet.

Immerhin kommt die Ausbeute der Versuche 19 und 22 nicht derjenigen gleich, welche durch Versuch 16 als möglich erwartet werden konnte. Es musste deshalb eine Probe gemacht werden, ob nicht bei sofortiger Anwendung von Magnesia auf Cantharidenpulver alles Cantharidin löslich gemacht werden könne.

Dreilundzwanzigster Versuch.

23 Grmm. pulverisirte Canthariden wurden mit Wasser und 8 Grmm. gebrannter Magnesia zu einem Breie angerührt, auf dem Dampfbade zur Trockne gebracht, die zerriebene trockene Masse durch Kochen mit Wasser erschöpft. Der wässrige Auszug war von brauner Farbe, alkalischer Reaktion, roch nach unreinem Leime, und nach dem Verdunsten des Wassers blieb ein seifenartiges Fett, vermengt mit farblosen Krystallen, zurück; dieser Rückstand wurde mit Aether digerirt, jedoch hatte letzterer fast gar nichts aufgenommen; dar-

auf wurde dieser Rückstand mehrere Mal mit einer neuen Portion Aether und verdünnter Schwefelsäure geschüttelt, der Aether abgehoben, mit Wasser gewaschen, abdestillirt; es blieben als Rückstand 0,0155 Grmm. fast reines Cantharidin = 0,0674 %.

Man sieht, dass, wenn eine Magnesiaverbindung unter diesen Umständen entsteht, sie auch durch Wasser nicht vollständig gelöst werden kann.

Vierundzwanzigster Versuch.

Den durch Kochen mit Wasser erschöpften Rückstand des vorigen Versuches behandelte ich auch mit Aether und verdünnter Schwefelsäure; es blieben hier nach dem Abdestilliren des Aethers 0,0505 Grmm. ziemlich unreines Cantharidin = 0,2195 ‰. Mithin hatten die 23 Grmm. Canthariden im Ganzen 0,2868 ‰ Cantharidin geliefert.

Möglicherweise konnte ein Theil der Verunreinigungen durch Extraction der mit Magnesia behandelten Canthariden mittelst Aether, Alkohol etc. fortgeschafft werden.

Fünfundzwanzigster Versuch.

23 Grmm. pulverisirte Canthariden und 8 Grmm. gebrannter Magnesia mit destillirtem Wasser wurden zu einem Breie angerührt, auf dem Dampfbade zur Trockne gebracht, die trockne zerriebene Masse bei gewöhnlicher Temperatur mit Aether digerirt, der Aether abfiltrirt und abdestillirt. Es blieb wiederum eine gelb-grüne, seifenartige Masse von schwach physiologischer Wirkung zurück. Behandelte man diese gelb-grüne, seifenartige Masse mit starkem Alkohole, so löste letzterer ein grünes Oel, während eine citronengelbe Seife zurückblieb, die mit verdünnter Schwefelsäure erwärmt, ein gelbes weiches Fett ausschied; während das schwefelsaure Filtrat mit Aether geschüttelt, nach dem Verdunsten des Aethers, geringe Menge Cantharidin lieferte und in der rückständigen schwe-

felsauren Flüssigkeit wieder deutlich Magnesia nachzuweisen war.

Der ursprünglich erhaltene Rückstand nach dem Abfiltrieren des Aethers, wurde jetzt mit verdünnter Schwefelsäure digerirt, der schwefelsaure Auszug filtrirt und das Filtrat mit Aether geschüttelt, wobei nach dem Verdunsten des Aethers 0,0203 Grm. Cantharidin erhalten wurde = 0,0883 %.

Das Resultat befriedigte nicht, besser fiel das folgende aus.

Sechszwanzigster Versuch.

23 Grmm. pulverisirte Canthariden wurden mit Wasser und 8 Grmm. gebrannter Magnesia behandelt. Die zur Trockne gebrachte, zerriebene Masse mit Alkohol 92 Tr. bei gewöhnlicher Zimmertemperatur 24 Stunden digerirt. Der filtrirte Alkoholauszug hinterliess nach dem Verdampfen eine geringe Menge gelb-grüner, seifenartiger Masse, die von blasenziehender Wirkung war. Die seifenartige Masse wurde mit verdünnter Schwefelsäure ausgekocht, der schwefelsaure Auszug durch Verdünnen mit Wasser vom gelb-grünen Fette befreit und nun mit Aether geschüttelt. Der Aether hinterliess 0,0028 Grmm. Cantharidin, während in der schwefelsauren Flüssigkeit Magnesia nachzuweisen war.

Das mit Alkohol digerirte Cantharidengemenge schüttelte ich mit verdünnter Schwefelsäure und Aether. Der Aetherauszug mit Wasser gewaschen, filtrirt und abdestillirt, lieferte einen Rückstand, welcher nach dem Waschen mit Schwefelkohlenstoff 0,0455 Grmm. Cantharidin zurückliess. Addirt man die aus dem Alkoholauszuge gewonnenen 0,0028 Grmm. Cantharidin hinzu, so sind im Ganzen 0,0483 Grmm. = 0,2100 % Cantharidin aus den 23 Grmm. Canthariden erhalten worden.

Siebenzwanzigster Versuch.

Die rückständigen Canthariden des 3. und 10. Versuches wurden in einem Verdrängungstrichter mit Aether digerirt, der

Aetherauszug nach 2 mal 24 Stunden mit Hilfe der Handluftpumpe abgezogen, der in den Canthariden noch rückständige Aether durch Weingeist verdrängt und die so erhaltenen Flüssigkeiten zusammen mit 8 Grmm. gebrannter Magnesia bei gewöhnlicher Zimmertemperatur digerirt. Nach 24 Stunden wurde dieser weingeisthaltige Aetherauszug von der Magnesia abfiltrirt, der Destillation unterworfen und die nach dem Abdestilliren des Aethers zurückgebliebene, dunkelgrüne, seifenartige Masse mit Schwefelkohlenstoff übergossen, in welchem sie sich nach längerem Einwirken vollständig löste. Mit dieser seifenartigen Masse liessen sich physiologische Wirkungen auf der Haut hervorrufen und nachdem ich sie mit verdünnter Schwefelsäure erwärmt, schied sich ein grün-gelbes, weiches Fett unlöslich aus, während das schwefelsaure Filtrat mit Aether geschüttelt, der Aether abgehoben, verdunstet, 0,0003 Grmm. Krystallnadeln von Cantharidin lieferte; zugleich war in der rückständigen schwefelsauren Flüssigkeit reichlich Magnesia nachzuweisen.

Die von dem ursprünglichen weingeisthaltigen Aetherauszuge auf dem Filter zurückgebliebene Magnesia digerirte ich zuerst mit Schwefelkohlenstoff, darauf mit Alkohol von 92° Tr.; es wurde aber von diesen Flüssigkeiten nichts gelöst. Darauf digerirte ich diese Magnesia mit verdünnter Schwefelsäure und ohne zu filtriren, schüttelte ich den schwefelsauren Auszug mit Aether, und nachdem ich den abgehobenen Aether sorgfältig mit Wasser gewaschen, darauf den Aether abdestillirt, blieb ein Rückstand von 0,0195 Grmm. reinen Cantharidins.

Die Vermuthungen über das Vorhandensein einer Magnesiaverbindung des Cantharidins gewannen hier an Wahrscheinlichkeit.

Achtundzwanzigster Versuch.

23 Grmm. pulverisirte Canthariden mit destillirtem Wasser und 8 Grmm. gebrannter Magnesia zu einem Breie angerührt, brachte ich auf dem Dampfbade zur Trockne, digerirte

dieses trockene Gemenge 24 Stunden mit verdünnter Schwefelsäure im Ueberschusse, filtrirte diesen schwefelsauren Auszug und schüttelte letzteren mit Aether. Nach dem Abdestilliren des Aethers blieb Cantharidin mit Spuren grünen Fettes zurück, welches letztere durch Uebergiessen mit Alkohol von 92° Tr. leicht von dem Cantharidin entfernt werden konnte. Das Cantharidin war mehr pulverartig, nicht in so schönen langen Nadeln zurückgeblieben, auch war die Ausbeute gering. Ich erhielt 0,0048 Grmm. Cantharidin = 0,0208 %.

Wie die nachfolgenden Versuche zeigen werden, war hier der Fehler darin begangen worden, dass der schwefelsaure Auszug filtrirt wurde; es hatte sich bei 24stündigem Stehen ein Theil des Cantharidins krystallinisch ausgeschieden und musste so auf dem Filter zurückbleiben. Jedoch sieht man, dass die Flüssigkeit so viel Lösungsvermögen besass, um einen Theil des Cantharidins in Lösung zu erhalten. Es scheint, als ob in der That die gelbe Materie³³⁾ Warners³⁴⁾ hierbei mitwirke und als ob sie bei Gegenwart von Schwefelsäure ein stärkeres Löslichkeitsvermögen besitze, als ohne dieselbe. Wenn aber Warner³⁵⁾ sagt, dass das wässerige Dekokt über 4% Cantharidin liefern solle, so habe ich mich überzeugt, dass das Cantharidin solchergestalt nicht völlig ausgezogen werden könne. Schon 2 Jahre später fand Ferrer³⁶⁾, als er sich bei seiner quantitativen Nachweisung des Cantharidins in den Canthariden, allerdings nicht der Warner'schen Methode, sondern des Chloroforms bediente, in 30 Grmm. Brust und Leib der Can-

33) Nach meinen Versuchen ist die sogenannte gelbe Materie in Alkohol am leichtesten löslich; Wasser, Aether, Chloroform, Schwefelkohlenstoff lösen die gelbe Materie, so lange sie von den anhängenden Fettsubstanzen noch nicht befreit worden, in geringerem Grade, sind aber die Fette abgeschieden, so löst sich die gelbe Materie in Wasser ebenso leicht wie in Alkohol, während in Aether, Chloroform, Schwefelkohlenstoff fast gar nicht mehr.

34) Vierteljahresschrift f. prkt. Pharm. v. Wittstein. 1857. VI. 86.

35) Ebendasselbst u. in Wittstein's Präparatenkunde.

36) Ebendasselbst. 1860. IX. 267.

thariden, also den cantharidinreichsten Theilen, nur 0,2400 % Cantharidin. Jedenfalls ist auch seine Angabe über den Gehalt der Canthariden an Cantharidin viel zu hoch.

Möglicherweise waren für Zinkoxyd ähnliche Beziehungen zum Cantharidin als für Magnesia zu erwarten, wobei immerhin denkbar, dass bei Substitution dieser durch ersteres Oxyd einzelne der in den letzten Versuchen hervorgetretenen Uebelstände vermieden werden könnten.

Neunundzwanzigster Versuch.

23 Grmm. pulverisirte Canthariden wurden mit Wasser und 8 Grmm. Zinkoxyd zu einem Breie angerührt, auf dem Dampfbade zur Trockne gebracht und darauf die zerriebene trockene Masse mit Aether digerirt. Der Aether hatte eine geringe Menge gelbgrünen, seifenartigen Fettes ausgezogen, das an Alkohol 92° Tr. ein grünes Fett abgab, während ein gelbes festes Fett, in Alkohol unlöslich, zurückblieb. Dieses gelbe, feste Fett, mit Aether und verdünnter Schwefelsäure behandelt, hinterliess nach dem Verdunsten des Aethers ein gelbes, weiches Fett von blasenziehender Wirkung, in dem aber keine Cantharidinkrystalle wahrzunehmen waren, während in der zurückgebliebenen schwefelsauren Flüssigkeit Zink deutlich nachzuweisen war.

Der ursprüngliche mit Aether erschöpfte Rückstand wurde jetzt mit Chloroform und verdünnter Schwefelsäure geschüttelt; der Chloroformauszug mit Wasser gewaschen, abdestillirt, lieferte einen Rückstand von 0,0620 Grmm. Cantharidin = 0,2695 %, das aber ziemlich unrein aussah. Aus der blasenziehenden Wirkung des Aetherauszeuges ist zu vermuthen, dass wohl bei Gegenwart der gelben Materie die Zinkverbindung des Cantharidins in Aether theilweise löslich ist.

Dreissigster Versuch.

23 Grmm. pulverisirte Canthariden mit Wasser und 8 Grmm. Zinkoxyd vermischt, wurden auf dem Dampfbade zur Trockne gebracht, darauf die trockene Masse durch Kochen mit Wasser

erschöpft, der wässrige Auszug filtrirt, mit Aether und verdünnter Schwefelsäure geschüttelt, der abgehobene Aether mit Wasser gewaschen, darauf abdestillirt. Es hinterblieb ein Rückstand von 0,0555 Grmm. reinen Cantharidins = 0,2413 %.

Es lag hiernach keine Veranlassung vor, die Methode der Abscheidung mit Magnesia zu verlassen, die nun folgendermassen festgestellt wurde.

Elaundreissigster Versuch.

23 Grm. pulverisirte Canthariden mit Wasser und 8 Grm. gebrannter Magnesia wurden zu einem Breie angerührt, auf dem Dampfbade zur Trockene gebracht, die zerriebene trockene Masse mit Aether und verdünnter Schwefelsäure geschüttelt, der abgehobene Aetherauszug mit Wasser gewaschen und der filtrirte Aetherauszug abdestillirt. Es blieb ein Gemenge von Krystallnadeln mit Fett und etwas gelber Materie als Rückstand. Das Fett löste sich leicht durch Waschen mit etwas Schwefelkohlenstoff oder Benzin; die gelbe Materie wurde durch Waschen mit Alkohol entfernt. Cantharidin erhielt ich rein 0,0536 Grmm. = 0,2330 %.

Zweilundreissigster Versuch.

23 Grm. pulverisirte Canthariden mit gebrannter Magnesia, überhaupt auf dieselbe Weise behandelt wie im 31ten Versuche, lieferten 0,0497 Grmm. Cantharidin = 0,2110 %.

Dreilundreissigster Versuch.

Aus derselben Menge Canthariden and auf dieselbe Weise wie im 31ten Versuche verfahren, erhielt ich 0,0503 Grmm. Cantharidin = 0,2187%,

Vierundreissigster Versuch.

a.) Leider habe ich erst in letzterer Zeit das Löslichkeitsvermögen³⁷⁾ des Cantharidins in den Canthariden, im Schwefelkohlenstoffe bestimmt, und bei meinen frühern Versuchen

37) In der Anmerkung meines siebenten Versuches.

nicht genau beobachtet, wie viel ich Schwefelkohlenstoff zum Auswaschen der Cantharidinkristalle verbraucht.

Da ich namentlich beim Auswaschen des Cantharidins, welches nach der Methode mit Magnesia erhalten worden, wenigstens 10Cc. Schwefelkohlenstoff verbrauchte, so wären zur Ausbeute nach der Methode mit Magnesia noch 0,06% Cantharidin hinzuzuzählen. Um auch bei dieser Methode ein Urtheil zu gewinnen, ob sie gestatte sehr kleine Mengen des Cantharidins zu isoliren, wurden noch folgende Versuche gemacht.

b. 0,1 Grmm. pulverisirte Canthariden behandelte ich nach der Methode mit gebrannter Magnesia; auch hier waren sowohl Cantharidinkristalle, wie auch blasenziehende Wirkung leicht nachzuweisen.

Fünfunddreissigster Versuch.

Aus 0,05 Grmm. pulverisirter Canthariden, mit gebrannter Magnesia behandelt, erhielt ich dieselben Resultate des 34 b. Versuchs.

Die von mir mitgetheilten Versuche bestätigen im allgemeinen diejenigen Angaben, welche sich auf die Schwerflüchtigkeit des Cantharidins beziehen. Sie lassen aus diesem Grunde eine Anzahl von Vorsichtsmaßregeln für unnöthig erscheinen, welche man in der Absicht, der Verflüchtigung des Cantharidins vorzubeugen, ~~hier und da für die Darstellung~~ dieser Substanz vorgeschrieben hat. Eindampfen von wässrigen, alkoholischen und andern Cantharidin haltenden Flüssigkeiten kann ohne Furcht in offenen Porzellanschalen bis zur Trockene fortgesetzt werden.

Wenn es mir einerseits gelungen, die Löslichkeit in denjenigen Lösungsmitteln, welche man zur Extraction des Cantharidins aus Canthariden etc. empfohlen hat, zu bestätigen und auch nachzuweisen, dass Schwefelkohlenstoff diesen Körper in Proportionen aufnehme, die nicht vernachlässigt werden dürfen, so ist es mir andererseits doch unmöglich gewesen, mit jenem Lösungsmittel allein die Canthariden zu erschöpfen. Mit grösster

Bestimmtheit sprechen meine Versuche für die Annahme, dass das Cantharidin in den Canthariden in zwei verschiedenen Zuständen vorliege. Ein Theil desselben, wahrscheinlich im freien Zustande vorhanden, ist durch Alkohol, Aether, Chloroform in Lösung zu führen. Ein anderer Theil geht erst dann in Lösung über, wenn das Lösungsmittel mit Schwefelsäure combinirt wird, oder wenn durch eine vorhergehende Behandlung mit Magnesia alles vorhandene Cantharidin in eine Verbindung übergeführt wird, aus der es spätere Einwirkung der Schwefelsäure völlig frei und löslich abtrennt.

Aus den mitgetheilten Methoden geht hervor, dass der letztgenannte Weg völlige Erschöpfung der Canthariden leichter und sicherer herbeiführt, als der ersterwähnte. Ich gebe deshalb ihm den Vorzug, wo es sich um quantitative Ermittlung des Cantharidins handelt.

Für die Darstellung des Cantharidins in den Laboratorien dürfte immerhin die erstere der genannten Methoden den Vorzug besitzen, da sie, wenn sie auch immerhin einen nicht unbeträchtlichen Theil des Cantharidins verlieren lässt, doch die Anwendung des flüchtigen und theuren Aethers und Chloroforms vermeiden lässt.

Für die qualitative Nachweisung des Cantharidins, namentlich bei Vergiftungen, in Speiseresten, dem Inhalt des Magens, (Harn?) und dergleichen verdient es die grösste Beachtung, dass, wie ich dargethan habe, es Stoffe giebt, welche den bisher für indifferent gehaltenen Körper, in einer Weise binden, dass er in seinen gewöhnlichen Lösungsmitteln fast unlöslich wird. Man sollte bei hieher gehörigen Untersuchungen die Lösungsmittel, unter denen Alkohol, Aether und Chloroform eine hervorragende Stellung einnehmen, erst dann in Anwendung bringen, wenn voraufgehend eine Behandlung der zu untersuchenden Substanz mit Schwefelsäure stattgehabt. Ich empfehle zu diesem Zwecke die fraglichen Materien mit Wasser und soviel Schwefelsäure zur Trockne zu bringen, dass eine deutlich

saure Reaction im Gemische bleibt. Alkohol wird bei nun folgendem Auskochen des gepulverten Rückstandes das Cantharidin lösen, aus dem syrupdicken Rückstande des verdunsteten alkoholischen Auszuges wird Aether beim Schütteln das Cantharidin lösen. Der Rest, welcher beim Verdampfen der hier erhaltenen Ätherlösung bleibt, wird selbst bei sehr kleinen Mengen vorhandenen Cantharidins, die blasenziehende Wirkung des letzteren offenbaren, wenn man ihn mit wenigen Tropfen Oeles aufnimmt und mit etwas Baumwolle in geeigneter Weise applicirt.

Hinsichtlich der physiologischen Wirkung muss hervorgehoben werden, dass sie sowohl bei demjenigen Cantharidin, welches direct durch Lösungsmittel ausgezogen worden, wie demjenigen, welches selbst mit ziemlich concentrirter Schwefelsäure erhitzt worden, wie endlich demjenigen sicher eintritt, welches durch Säure seiner Magnesiaverbindung entzogen wurde. Es bietet insofern das Cantharidin beachtenswerthe Unterschiede von diesen ähnlich wirkenden Stoffen. (Anemonin.)

Ueber dem physiologischen Experiment, welches für eine Nachweisung des Cantharidins in erster Instanz genannt zu werden verdient, kann auch die krystallinische Structur desselben, sowie die seiner Magnesiaverbindung als Beweismittel herbeigezogen werden. Ueber letztere Verbindung werde ich sogleich noch einige weitere Mittheilungen machen.

Versuche mit reinem Cantharidin.

Die vorhergehenden Versuche liessen vermuthen, dass das Cantharidin nicht so indifferent sei, als man früher glaubte, daher schien es mir von Interesse, mit reinem Cantharidin einige Versuche anzustellen, um diese Vermuthung weiter zu bestätigen. Leider verhinderten mich Zeit und Mangel an Material daran, alle die Versuche vorzunehmen, die nöthig wären, den chemischen Character des Cantharidins annähernd festzustellen, um so mehr, da mir bei meinen Experimenten durch Platzen

einer Röhre ein Theil des so sehr theuren Materials, welches ich zur Verfügung hatte, verloren ging.

Die wenigen Angaben, die ich hier machen kann, werden indessen genügen, darzuthun, dass das Cantharidin bisher nicht durchgehends richtig beurtheilt worden.

In der Kälte ist die Magnesia bei Gegenwart von Wasser von keiner Einwirkung auf das reine Cantharidin, während sie beim Erwärmen rasch mit dem Cantharidin eine flockig-gelatinöse Masse bildet, die dann aus einer in Wasser leicht löslichen — und einer in Wasser schwerer löslichen Substanz besteht. Aus ätherischer Lösung wird das reine Cantharidin, wie auch das in den Canthariden noch befindliche Cantharidin, schon bei gewöhnlicher Temperatur durch Hinzusatz von gebrannter Magnesia, als schwerlösliche Verbindung herausgefällt.

0,254 Grmm. bei 100° getrocknetes reines Cantharidin wurde mit 0,051 Grmm. gebrannter Magnesia und destillirtem Wasser, 3mal 24 Stunden in einer zugeschmolzenen Glasröhre im Dampfbade erhitzt, darauf bis 120° C. im Chlorcalciumbade; das in Wasser Lösliche wurde noch warm vom Unlöslichen abfiltrirt, auf dem Wasserbade das Wasser verdunstet. Der Rückstand wog bei 100° C. getrocknet 0,187 Grmm., *zog mit etwas Wasser und Oel angerührt auf der Haut starke Blasen*, zeigte unterm Mikroskope eigenthümliche strahlenförmige Krystalle, war von alkalischer Reaction und lieferte 0,1715 Grmm. Cantharidin, 0,0278 Grm. MgO. Das in Wasser Unlösliche, rief geringe physiologische Wirkung auf der Haut hervor, zeigte undeutliche Krystalle und lieferte 0,0185 Grmm. Cantharidin, 0,0139 MgO.

(Das Fehlende an Cantharidin und Magnesia war zu qualitativen Versuchen benutzt worden.)

Wenn ich mich auf Grundlage der wenigen, von mir angestellten Versuche, auf weitere Erörterungen über Constitution des Cantharidins und seiner Verbindungen enthalten muss, so glaube ich doch, die Vermuthung nicht unterdrücken zu dürfen,

dass es mit einer bedeutenden Neigung ausgestattet sei, basische Salze zu bilden.

Die in Wasser lösliche Magnesia-Verbindung ist von alkalischer Reaction. Durch mehrstündliches Hineinleiten von gewaschener Kohlensäure in diese wässrige Lösung wird auch beim nachherigen Erwärmen der Flüssigkeit nichts herausgefällt, ebensowenig durch längere Einwirkung der Atmosphäre auf letztere. Durch längeres Kochen wird die Verbindung nicht zersetzt und auch mehrfaches Umkrystallisiren erträgt sie sehr gut. Auf Hinzusatz einer kohlensauren Alkalilösung zur Lösung einer Magnesiaverbindung, wird die Magnesia herausgefällt, während das Cantharidin in wässriger Lösung bleibt. In Aether war die Magnesiaverbindung des reinen Cantharidins, wenigstens nach einem einzigen angestellten qualitativen Versuche zu schliessen, vollständig unlöslich.

In heissem Oele löst sich die trockne Magnesiaverbindung des Cantharidins leichter, als das reine krystallinische Cantharidin. 0,123 Grmm. luftrocknes reines Cantharidin wurden mit 0,192 BaO. zusammengerieben, mit Wasser gekocht und so die Flüssigkeit, ohne vom Unlöslichen abzufiltriren, 3mal 24 Stunden der Luft ausgesetzt; darauf wurde filtrirt; in $\frac{1}{3}$ des alkalisch reagirenden Filtrats Kohlensäure hineingeleitet, erwärmt, schied sich aber nichts aus; Schwefelsäure brachte sofort einen Niederschlag von schwefelsaurem Baryt hervor.

$\frac{2}{3}$ des ursprünglichen Filtrats schüttelte ich mit Salzsäure und Aether. Nachdem der Aether verdunstet, blieben recht reine Krystallnadeln von Cantharidin, deren Gewicht ich der geringen Menge halber nicht bestimmte.

0,0498 Grmm. luftrocknes Cantharidin mit 0,0394 Grmm. Aetzbaryt und 10 Cc. destillirtem Wasser gekocht, sofort heiss filtrirt, lieferten ein klares Filtrat, welches sich beim Abkühlen sehr schnell trübte. Einen Theil des Filtrates auf einem Objectivträger verdunstet, zeigte unterm Mikroskope nadelförmige Krystalle; auch der unlösliche Theil auf dem Filter war kry-

stallinisch. Diese Barytverbindung ist in kaltem Wasser sehr schwer löslich; denn nach dem Erkalten des Filtrates, hatte sich schon so viel Unlösliches wieder ausgeschieden, dass nur noch geringe Spuren im Filtrate in Lösung blieben, mit denen sich keine blasenziehende Wirkung hervorrufen liess.

In eine ätherische Cantharidinlösung brachte Aetzbarytlösung sofort eine starke Trübung, der Niederschlag zeigte aber unterm Mikroskope nichts Krystallinisches.

Chlorbarium fällt auch theilweise das Cantharidin aus ätherischer Lösung, giebt auch eine sofortige starke Trübung mit in Wasser vertheiltem Cantharidin.

Concentrirte Schwefelsäure löst schon in der Kälte reines Cantharidin und es bleibt auch gelöst beim Verdünnen mit Alkohol; auf Zusatz von Wasser zur schwefelsauren Lösung scheidet sich das Cantharidin aus.

Mit wässrigen Alkalilösungen geht das Cantharidin leicht lösliche Verbindungen ein. Wenn man früher behauptete, dass Alkalien Cantharidin nur lösten, sich aber nicht mit ihnen verbänden, so beruht das auf einem Irrthum.

Die Kohlensäure der Alkalien wird schon merklich in der Kälte durch das Cantharidin freigesetzt, jedoch beim Erwärmen stärker. Auf Zusatz von verdünnter Schwefelsäure, Salzsäure oder Salpetersäure wird das Cantharidin aus diesen wässrigen alkalischen Lösungen herausgefällt.

Dass auch Zink gegen Cantharidin sich analog verhält, wird aus Versuch 29 und 30 mehr wie wahrscheinlich. Ein Versuch, die betreffende Verbindung darzustellen, missglückte durch Platzen einer Röhre.

Gewöhnliche verdünnte Schwefelsäure löst reines Cantharidin in der Kälte in geringem Maasse, in der Wärme mehr, auf Zusatz von Alkohol recht leicht.

Mit Salzsäure angesäuerter Alkohol löst das Cantharidin leicht auf; aus dieser Lösung wird durch Chlorbariumlösung nichts gefällt.

Eine Lösung des Cantharidins in reinem Aether reagirt sauer. Es wollte mir nicht gelingen, irgend welche besonders hervortretende chemische Reaction aufzufinden, die gestattet hätte, das Cantharidin in kleinster Menge qualitativ unzweideutig zu constatiren. Weder oxydirende Gemische (z. B. Schwefelsäure und chromsaures Kali oder Kaliumeisencyanid etc.) noch reducirende Stoffe (Natriumamalgam, Natrium zur alkoholischen Lösung des Cantharidins gebracht), bewirkten hervorstechende Veränderungen; die von Eboli angezeigte Reaction mit chromsaurem Kali beruht doch am Ende nur auf einer Reduction dieses, wie sie von den meisten organischen Körpern hervorgebracht wird.

Lösungen von schweren Metallen (z. B. salpeters. Silberoxyd, Quecksilberchlorid, essigs. Bleioxyd) die ebenfalls angewendet wurden, brachten keine auffällig gefärbten Niederschläge hervor.

Vielleicht, dass dieser Umstand Ursache war, das Cantharidin unverdient in den Verdacht völliger Indifferenz zu bringen.

Handelt es sich um qualitativen Nachweis des Cantharidins in einem Vergiftungsfall, so könnte, wie oben gesagt, neben der physiologischen Wirkung und der Krystallform, nur die von mir nachgewiesene Möglichkeit, das Cantharidin mit Magnesia zu einer krystallinischen Verbindung zu combiniren, beachtungswerth sein. Versuch 35 zeigt, dass solchergestalt sehr kleine Mengen von Cantharidin entdeckt werden können. Die Krystalle der Magnesiaverbindung stellen lange nadelförmige Prismen dar, die sich mit Vorliebe büschelförmig aneinanderlagern. Die Krystallform näher zu bestimmen, wollte bei dem geringen Material, welches ich besass, nicht gelingen.

Im Schwefelkohlenstoffe sinkt das Cantharidin unter, im Chloroform schwimmt es auf der Oberfläche.

Es schien mir weiter wünschenswerth die Löslichkeitsverhältnisse des Cantharidins zu controlliren:

100 Gwth. Alkohol 92° Tr. lösen bei 18° C. 0,03 Gwth. reinen Cantharidins			
— Schwefelkohlenstoff	—	0,06	—
— Aether	—	0,11	—
— Benzin	—	0,20	—
— Chloroform	—	1,20	—

Versuche mit zwei bisher nicht geprüften Arten der Gattung Mylabris.

Durch Gefälligkeit des Herrn Apotheker Jahn in Sarepta war Herr Professor Dragendorff in den Besitz zweier Arten der Mylabris gekommen, die er mir freundlichst zur Untersuchung gab. Daher erlaube ich mir noch zum Schlusse, die erhaltenen Resultate aus den Untersuchungen dieser Mylabris, hier mitzutheilen, die im Gouvernement Saratow in grosser Menge vorkommen sollen und zu sehr billigem Preise zu haben sind. Die Versuche mögen zugleich als Beleg dienen, dass sich die angewendete Methode dazu eignet, auch in andern Insecten Cantharidin zu bestimmen.


Mylabris melanura. Sie hat eine Länge von 5—8^{'''}, hochgelbe, mit 8 schwarzen grossen Punkten versehene Flügeldecken, deren jederseitige Enden schwarz sind; Geruch der der *C. vesicatoria*. 10 Grmm. von dieser *M. melanura* zerkleinerte ich in einem Mörser, rieb sie mit 4 Grmm. gebrannter Magnesia und Wasser zu einem Breie zusammen, und behandelte sie überhaupt ganz nach dem Verfahren meines 31. Versuches. Der Rückstand nach dem Abdestilliren des Aethers bestand aus dem schon bekannten gelbgrünen Fette mit einigen Krystallnadeln von Cantharidin. Blasen zog sowohl das Cantharidin wie auch das Fett; das Cantharidin war aber in so geringer Menge vorhanden, dass es sich nicht lohnte noch zu wägen.

Mylabris 14-punctata. Sie hat eine Länge von 4—6^{'''}, hellgelbe, gewöhnlich mit 14 kleinen schwarzen Punkten versehene Flügeldecken; Geruch auch der der Canthariden.

37 Grmm. dieser *M. 14-punctata* behandelte ich auch nach meinem 31. Versuche. Es blieb nach dem Abdestilliren des Aethers eine gute Menge grün-gelben Fettes mit Cantharidinkrystallen zurück. Das grüne Fett löste sich in Alkohol, das gelbe Fett in Schwefelkohlenstoff und Benzin und ich erhielt auf diese Weise reines Cantharidin 0,1630 Grmm. = 0,4405%, trotzdem dass zum Auswaschen des Cantharidins über 20 Cc. Schwefelkohlenstoff erforderlich waren. Nach diesem Versuche wäre in Russland die *Mylabris 14-punc.* wohl der *C. vesicatoria* vorzuziehen.

3 Grm. *Fühler, Füße und Köpfe* der beiden vorhergehenden Arten der *Mylabris*, nach dem 31. Versuche behandelt, lieferten ein grünes flüssiges Fett mit einigen vereinzelt Kristallnadeln von Cantharidin. Das grüne Fett hatte aber auch noch so viel vom Cantharidin gelöst, dass es nach Verlauf von 24 Stunden einige kleine Bläschen zog.

Wenn Berthoud, wie oben gesagt, behauptete, dass Pflaster, aus den Beinen und Köpfen der Canthariden und ähnlicher Insecten bereitet, unwirksam sei, Ferrer aber in diesen Körpertheilen der Canthariden Cantharidin nachgewiesen und auch mir das für die genannte *Mylabris* möglich gewesen, so scheint mir der Widerspruch dadurch lösbar, dass man annimmt, dass eben das Cantharidin nicht auf der Körperoberfläche, im Chitinpanzer des Insectes vorhanden sei, sondern in den innern Theilen. Selbst durch Pulvern der Beine und Köpfe etc. wird von letzterem verhältnissmässig so wenig blossgelegt, dass an eine physiologische Wirkung nicht zu denken ist. Dass dieser Umstand nicht ohne Einfluss auf die Beurtheilung der augenblicklich mit Cantharidenpulver angefertigten Pflaster bleiben kann, scheint mir klar ausgesprochen zu sein. Ich würde immer einem pharmaceutischen Präparate den Vorzug geben, in dem sich das Cantharidin nicht mehr in so widerstandsfähiger Umhüllung befindet.



THESEN.

1. Die Formel $\text{CyFe}, 2\text{CyK} + 3\text{HO}$ für Ferrocyankalium ist falsch.
 2. Die Formel $\text{C}_4\text{H}_5\text{O}$ für Aethyläther ist falsch.
 3. Dextrin ist in Methylalkohol unlöslich.
 4. Cantharidin ist eine Säure.
 5. Emplastrum Cantharidum ord. ist kein so zuverlässiges pharmaceutisches Präparat, als zur medicinischen Anwendung wünschenswerth wäre.
 6. Wenn Emplastrum Cantharidum ord. nicht wirken sollte, so kann das weniger dem Apotheker als demjenigen zur Last gelegt werden, der es applicirt hat.
-