

Über Caryophyllin

von

Hans Meyer und Otto Höningschmid.

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

(Vorgelegt in der Sitzung am 19. Jänner 1905.)

Die nachfolgende Mitteilung berichtet über Versuche, welche wir gemeinsam begonnen haben; infolge der temporären Abwesenheit des Einen von uns aus Prag teilen wir bereits jetzt das bisher Gewonnene trotz seiner Unvollständigkeit mit, um uns das ungestörte Recht auf Weiterarbeit zu sichern.

In den geschlossenen Blütenknospen der molukkischen Gewürznelke (*Caryophyllus aromaticus* L.) und in geringerer Menge in der Nelke von Bourbon findet sich ein kristallisierbarer Pflanzenstoff, welcher von seinem Entdecker Lodibert¹ Caryophyllin benannt und auf Grund von Elementaranalysen, die zur empirischen Formel $C_{10}H_{16}O$ führten, als mit dem Kampfer isomer angesehen wurde.² Zu seiner Darstellung werden³ die Nelken 14 Tage lang mit Alkohol in der Kälte stehen gelassen und die ausgeschiedenen Kristalle durch Natronlauge von einer harzigen Verunreinigung befreit. Man kann auch mit Äther extrahieren und das Caryophyllin durch Schütteln mit Wasser zur Abscheidung bringen. Man reinigt dann durch Ammoniak.⁴

¹ Journ. de Pharm., XI, 101.

² Dumas, Ann. Chim. Phys., LIII, 169. — Ettling, Traité de chim. organ., II, 171. — Muspratt, Journ. de Pharm., [3], X, 450. — Mylius sen., J. pr., 22, 105.

³ Gerhardt, Organische Chemie, IV, 299.

⁴ Einen Teil des verarbeiteten Pflanzenstoffes hat uns bereits vor längerer Zeit die Firma Schimmel & Co. gütigst zur Verfügung gestellt.

Das Rohprodukt bildet ein schwach nach Eugenol riechendes, farbloses Kristallpulver von kreidiger Beschaffenheit.

Durch wiederholtes Umkristallisieren aus siedendem Alkohol, wobei immer neue, geringe Mengen einer amorphen Verunreinigung als schwerstlöslicher Anteil entfernt werden, erzielt man ziemlich lange, feine, seidenglänzende, strahlige gruppierte Nadeln, geruchlos, farblos und ohne Geschmack.

Die Substanz ist unlöslich in Wasser und Alkalien, leicht löslich in Äther und heißem Alkohol. Im geschlossenen Kapillarröhrchen erhitzt, schmilzt sie bei 295° und beginnt schon bei niedrigerer Temperatur zu sublimieren, im Vakuum unzersetzt. Beim Reiben wird sie, wie alle ihre untersuchten Derivate, stark elektrisch.

Zunächst wurde durch Elementaranalysen die von den älteren Autoren angegebene empirische Formel des Caryophyllins kontrolliert und bestätigt.

- I. $0\cdot2210\text{ g}$ gaben, ohne Gewichtsverlust bei 110° getrocknet, $0\cdot6388\text{ g}$ Kohlensäure und $0\cdot2088\text{ g}$ Wasser.
 II. $0\cdot2569\text{ g}$ gaben $0\cdot7391\text{ g}$ Kohlensäure und $0\cdot234\text{ g}$ Wasser.
 III. $0\cdot2196\text{ g}$ gaben $0\cdot636\text{ g}$ Kohlensäure und $0\cdot210\text{ g}$ Wasser.

In 100 Teilen:

	Gefunden			Berechnet für $C_{10}H_{16}O$
	I	II	III	
C.....	78·83	78·46	78·95	78·90
H.....	10·49	10·12	10·62	10·53

Präparat I und II waren aus Alkohol umkristallisiert, III noch durch Sublimation im Vakuum gereinigt worden.

Daß die Formel $C_{10}H_{16}O$ indessen nicht die Molekülgröße dieses Stoffes repräsentieren dürfte, machen die physikalischen Eigenschaften der Substanz: schwere Flüchtigkeit und hoher Schmelzpunkt sehr wahrscheinlich. Es hat auch schon Mylius jun. die verdoppelte¹ und E. Hjelt² die vervierfachte

¹ Arch. Pharm., 203, 392 (1873).

² Berl. Ber., 13, 800 (1880).

Formel in Erwägung gezogen, letzterer auf Grund von Chlorbestimmungen an — übrigens nicht näher charakterisierten — Derivaten, welche er mittels Phosphorpentachlorid erhalten hat, die die respektive Zusammensetzung $C_{40}H_{63}O_3Cl$ und $C_{40}H_{63}O_2Cl_3$ haben sollen.

Ermittlung des Molekulargewichtes des Caryophyllins.

Zur Entscheidung der Frage nach der Molekulargröße unseres Pflanzenstoffs haben wir zwei Versuchsreihen von Siedepunktbestimmungen alkoholischer Lösungen vorgenommen.

Erste Versuchsreihe.

Direkte Siedemethode. Apparat von Beckmann. $K = 11 \cdot 5$.

Versuch	Gewicht der Substanz	Gewicht des Lösungsmittels	Siedepunkts- erhöhung	Molekulargewicht	
				Gefunden	Berechnet für $C_{40}H_{64}O_4$
1	0·1553	11·15	0·027	593	608
2	0·2885	11·15	0·053	562	
3	0·4087	11·15	0·074	570	

Zweite Versuchsreihe.

Heizung mit strömendem Dampfe. Apparat von Beckmann. $K = 15 \cdot 6$.

Versuch	Gewicht der Substanz	Gewicht des Lösungsmittels	Siedepunkts- erhöhung	Molekulargewicht	
				Gefunden	Berechnet für $C_{40}H_{64}O_4$
1	0·398	22·0	0·0475	594	608
2	0·240	23·0	0·0267	611	

Das Caryophyllin besitzt sonach die Formel $C_{40}H_{64}O_4$ und ist also jedenfalls nicht so nahe mit dem Kampfer verwandt, als seine ersten Bearbeiter annehmen zu dürfen glaubten.

Immerhin lassen gewisse Anzeichen — so der deutliche Weihrauchgeruch, den die Substanz beim Erhitzen verbreitet, sowie vor allem der positive Ausfall der Liebermann'schen¹ Cholesterinreaktion, welche das Caryophyllin in außerordentlich schöner Weise zeigt — einen nahen Zusammenhang mit der Terpenreihe äußerst wahrscheinlich erscheinen.

Acetylierung des Caryophyllins.

Durch einstündiges Kochen mit dem gleichen Gewicht entwässerten Natriumacetats und der fünffachen Menge Essigsäureanhydrid läßt sich vollständige Acetylierung der Substanz erzielen. Das Reaktionsprodukt wurde aus verdünntem Methylalkohol umkristallisiert und bildet dann feine, farblose Nadeln, welche, im beiderseits geschlossenen Kapillarröhrchen erhitzt, bei 268 bis 271° schmelzen, aber schon weit früher, etwa bei 245°, weich zu werden beginnen.

Die ausgeführten Analysen beweisen das Vorliegen eines Tetraacetylderivates.

- I. 0·1887 g gaben 0·6286 g Kohlensäure und 0·1726 g Wasser.
- II. 0·1081 g, durch einstündiges Kochen mit halbnormaler alkoholischer Kalilauge verseift, neutralisierten 0·02958 g KOH.
- III. 0·4056 g verbrauchten 0·11783 g KOH.
- IV. 0·4796 g verbrauchten 0·138295 g KOH.

In 100 Teilen:

	Gefunden				Berechnet für $C_{40}H_{60}(OC_2H_3O)_4$
	I	II	III	IV	
C	73·95	—	—	—	74·2
H	9·39	—	—	—	9·25
CH ₃ CO . . .	—	21·88	22·27	22·09	22·16

¹ Berl. Ber., 18, 1803 (1885).

Molekulargewichtsbestimmung in Eisessiglösung
nach der Gefriermethode, Beckmann.

Substanz	K	Gewicht des Lösungs- mittels	Δ	Molekulargewicht	
				gefunden	berechnet
0·081 g	75	18·67 g	0·06°	740	776

Die Formel des Caryophyllins ist demnach in $C_{40}H_{60}(OH)_4$ aufzulösen.

Was nun die nähere Natur dieser Hydroxyle anbelangt, so ist ein phenolischer Charakter eines oder mehrerer derselben mit großer Wahrscheinlichkeit auszuschließen, da die Substanz weder in Alkalien löslich ist, noch durch Salpetersäure nitriert werden kann.

Auch kann kaum ein tertiäres Hydroxyl vorliegen, da sonst beim Kochen mit Essigsäureanhydrid Wasserabspaltung eintreten müßte. Somit ist man wohl berechtigt anzunehmen, daß das Caryophyllin bloß primäre und sekundäre Alkoholgruppen enthalte. Daß diese vier Hydroxyle untereinander nicht alle gleichartig sein können, wird später gezeigt werden.

Oxydation des Caryophyllins.

Gegen Kalium- und Calciumpermanganatlösungen verhält sich die Substanz sehr resistent; bei energischer Einwirkung wird ein kleiner Teil vollständig verbrannt, der Rest bleibt unangegriffen. Ebenso wenig konnten mit Chromsäuregemisch oder Kaliumpersulfat Spaltungsprodukte oder Oxydationsprodukte in kristallisierter Form gewonnen werden.

Es wurde daher auf die alte Angabe von Mylius¹ zurückgegriffen, nach welcher das Caryophyllin bei der Oxydation mittels rauchender Salpetersäure eine Säure ($C_{20}H_{32}O_6$?) liefert, welche bei allen Versuchen, sie umzukristallisieren, amorph erhalten wird.

¹ Berl. Ber., 6, 1053 (1873).

In Ermanglung näherer Angaben wurde folgendermaßen vorgegangen:

In je 15 cm^3 rauchender Salpetersäure wurden in kleinen Anteilen 3 g Caryophyllin eingetragen, ohne besondere Kühlung, aber unter fleißigem Umrühren. Unter Entwicklung roter Dämpfe tritt Lösung ein und die Flüssigkeit erwärmt sich ziemlich stark. Beim Abkühlen scheidet sich ein Kristallmagma ab, das nach mehreren Stunden auf Ton abgepreßt und so in Form farbloser Nadeln erhalten wurde. Ausbeute: 2·1 g.

Die so erhaltene »Caryophyllinsäure« bleibt bei Lichtabschluß nahezu farblos; im diffusen Tageslichte färbt sie sich langsam, im direkten Sonnenlichte rasch gelb bis rot. Sie konnte nur durch Waschen mit Wasser, nicht aber durch Umkristallisieren gereinigt werden. Es wurde daher von einer Elementaranalyse Abstand genommen, zumal Mylius durch zahlreiche Bestimmungen — soweit dies bei einer so hochmolekularen Substanz, die außerdem beim »Reinigen« nur amorph erhalten wird, möglich ist — die prozentuale Zusammensetzung der Säure mit (im Mittel) C = 65·18 und H = 8·71 ermittelt hat.

Da — wie später näher ausgeführt wird — allem Anschein nach Oxydation ohne Spaltung des Moleküls stattgefunden hat, entspricht dies einer Formel $C_{40}H_{64}O_{12}$ oder $C_{40}H_{62}O_{12}$, in welcher die Zahl der Wasserstoffatome nicht mit Sicherheit angegeben werden kann.

Die Salze der Caryophyllinsäure sind amorph und gelb oder gelbbraun gefärbt.

Eine Titration ergab das Vorhandensein von vier Carboxylgruppen respektive Gruppen mit stark saurem Charakter.

0·1482 g neutralisierten 40·75 cm^3 $\frac{1}{10}$ normale NaOH.

In 100 Teilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_{40}H_{60}O_{12}Na_4$
Na	11·0	11·2

Durch Versetzen der wässrigen Lösung des caryophyllinsäuren Natrons mit Silbernitrat wurde das Silbersalz gewonnen,

welches nach dem Trocknen bei 110° konform den Angaben von Mylius ein gelbbraunes Pulver bildet.

Durch Kochen mit überschüssigem Jodmethyl wurde aus diesem Salze ein amorphes alkalilösliches und ein kristallinisches alkaliunlösliches Produkt erhalten.

Letzteres, aus Aceton und hierauf wiederholt aus 90prozentigem Methylalkohol umkristallisiert, bildet feine, farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 159 bis 160° .

Eine — allerdings mit wenig Substanz ausgeführte — Methoxylbestimmung lieferte mit genügender Genauigkeit den für einen Tetramethylester zu erwartenden Zahlenwert.

$0\cdot075$ g gaben $0\cdot086$ g Jodsilber.

In 100 Teilen:

CH_3O	$\underbrace{\hspace{1.5cm}}$ Gefunden $15\cdot1$	Berechnet für $\underbrace{\text{C}_{40}\text{H}_{60}\text{O}_8(\text{OCH}_3)_4}_{16\cdot9}$
---------------------------------	---	---

In dem amorphen, alkalilöslichen Nebenprodukt wurde ebenfalls qualitativ Methoxylgehalt nachgewiesen.

Da die Darstellung des Caryophyllinsäureesters auf diesem Wege umständlich ist, wurde die Einwirkung von Diazomethan auf die Säure untersucht.

Beim Übergießen mit der ätherischen Diazomethanlösung geht die Caryophyllinsäure rasch unter lebhafter Stickstoffentwicklung in Lösung. Nach mehrstündigem Stehen wird die gelbliche Lösung, welche noch überschüssiges Diazomethan enthalten soll, filtriert, wobei geringe Mengen Polymethylen¹ zurückbleiben, mit Äther weiter verdünnt und durch Schütteln mit Sodalösung ein amorphes gelbes Nebenprodukt entfernt. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleibt dann eine farblose Kristallmasse, welche bereits nach einmaligem Umkristallisieren aus 90prozentigem Methylalkohol den konstanten Schmelzpunkt 164 bis 165° zeigt. Diese Substanz ist ein

¹ Siehe die Dissertationen von Jak. Grob, Zürich 1899, p. 156 und Tschirner, Zürich 1900, p. 194; ferner Pechmann, Berl. Ber., 31, 2643 (1898) und Bamberger und Tschirner, Berl. Ber., 33, 956 (1900).

neutraler Tetramethylester, wie sich aus dem Resultat einer Methoxylbestimmung ergibt.

0·151 g gaben 0·181 g Jodsilber.

In 100 Teilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_{40}H_{60}O_8(OCH_3)_4$
CH_3O	15·8	16·9

Trotzdem dieser Ester einen etwas höheren Schmelzpunkt zeigt als der mittels des Silbersalzes gewonnene, sind doch beide Produkte als identisch anzusehen, da sie einander im Aussehen und den Löslichkeitsverhältnissen vollkommen gleichen und ein Mischungsschmelzpunkt keine Depression zeigte.

Acetylcaryophyllinsäure.

1½ g Säure wurden mit 1½ g Natriumacetat und 6 g Essigsäureanhydrid eine halbe Stunde lang gekocht. Es resultierte keine ganz klare Lösung. Auf Zusatz von Wasser schied sich ein festes Reaktionsprodukt ab, das aschefrei, also kein Natriumsalz war und aus verdünntem Aceton umkristallisiert werden konnte. Feine farblose Nadelchen vom Schmelzpunkt 200 bis 204°, welche sich beim weiteren Erhitzen (206°) stürmisch zersetzen. Acetylgehalt wurde qualitativ nachgewiesen.

Diese Substanz diente, ebenso wie der Caryophyllinsäure-ester zum Nachweise dafür, daß bei der Einwirkung von Salpetersäure auf Caryophyllin keine Spaltung des Moleküls stattgefunden habe, wenigstens keine solche, die zu einer wesentlichen Verkleinerung des Moleküls führen würde. Es wurden dazu Molekulargewichtsbestimmungen mit diesen gut kristallisierbaren Substanzen vorgenommen, welche Zahlen von der Größenordnung liefern, die dem ungespaltenen Moleküle entspricht. Da die erhaltenen Zahlen bei der durch die Größe des Moleküls bedingten Unsicherheit untereinander ziemlich divergieren müssen, haben sie nur informativischen Wert und kann auf eine Wiedergabe der Versuchsreihen verzichtet werden.

Einwirkung von Diazomethan auf Caryophyllin.

Merkwürdigerweise wirkt Diazomethan auf diesen Pflanzensstoff außerordentlich lebhaft ein, aber die Beendigung der Reaktion scheint nur sehr langsam zu erfolgen.

Man erhält auch bei Anwendung eines großen Überschusses von Diazomethan und langandauernder Einwirkung ein Produkt, dessen Methoxylzahl zwischen der für ein und für zwei Alkylgruppen berechneten liegt.

Das Reaktionsprodukt, welches in Aussehen und Löslichkeitsverhältnissen dem Caryophyllin völlig gleicht, bildet anscheinend einheitliche Kriställchen vom Schmelzpunkt 187° , der recht scharf ist und beim fraktionierten Kristallisieren in drei Fraktionen konstant blieb. Dieses Produkt zeigt noch die Liebermann'sche Reaktion (rote und violette, aber nicht mehr blaue und grüne Färbung mit Essigsäureanhydrid und konzentrierter Schwefelsäure).

Zwei Methoxylbestimmungen, deren zweite unter Zusatz von Essigsäureanhydrid ausgeführt wurde, ergaben übereinstimmende Werte (ohne Gewichtsverlust bei 100° getrocknete Substanz).

- I. 0.240 g der ersten Fraktion lieferten 0.110 g Jodsilber.
 II. 0.458 g der dritten Fraktion gaben 0.2102 g Jodsilber.

In 100 Teilen:

	Gefunden	
	I	II
$\text{CH}_3\text{O} \dots$	6.1	6.1

Ein Monomethyläther würde 4.9% , ein Dimethyläther 9.7% verlangen.

Elementaranalysen können, wie nachfolgende Zusammenstellung zeigt, hier keine Entscheidung bringen.

	Berechnet für		
	$\text{C}_{41}\text{H}_{66}\text{O}_4$	$\text{C}_{42}\text{H}_{68}\text{O}_4$	$\text{C}_{43}\text{H}_{70}\text{O}_4$
C	79.1	79.2	79.4
H	10.6	10.7	10.8

Es wurde daher die Darstellung eines Derivates versucht, das möglicherweise eindeutigere Resultate liefern konnte.

Acetylmethylcaryophyllin.

Die Acetylierungsmethode von Liebermann und Hörmann führt auch hier leicht zum Ziel. Das Reaktionsprodukt, aus Methylalkohol umkristallisiert, wurde nochmals fraktioniert kristallisieren lassen. Die beiden ersten Fraktionen, silberglänzende, breite Nadeln, schmolzen bei 212 bis 213°. Die dritte Fraktion bei 208 bis 212°.

Die Methoxybestimmung der ersten Fraktion ergab:

0·230 g gaben 0·082 g Jodsilber.

In 100 Teilen:

	Gefunden	Berechnet für
CH ₃ O	4·7	$C_{40}H_{60} \left\{ \begin{array}{l} OCH_3 \\ (OC_2H_3O)_3 \end{array} \right.$
		4·1

Die Acetylbestimmung ergab:

0·393 g neutralisierten nach dem Verseifen mit halbnormaler, alkoholischer Lauge 2·5 cm³ halbnormales KOH.

In 100 Teilen:

	Gefunden	Berechnet für
CH ₃ CO . . .	16·4	$C_{40}H_{60} \left\{ \begin{array}{l} OCH_3 \\ (OC_2H_3O)_3 \end{array} \right.$
		17·2

Diese Fraktion bestand also im wesentlichen aus Monomethyltriacetylcaryophyllin.

Die dritte Fraktion wurde nochmals aus Methylalkohol umkristallisiert und so eine weitere Fraktion vom Schmelzpunkt 212 bis 213° erhalten. Die Mutterlauge hinterließ ein etwas gelblich gefärbtes Produkt von unscharfem Schmelzpunkt und der Methoxylzahl 5·3.

Das Ausgangsmaterial für die weitere Bearbeitung des Caryophyllins wird das Methylderivat zu bilden haben; vielleicht gelingt es, noch ein zweites Methyl einzuführen; ein dahin zielender Versuch mit trockenem Silberoxyd und Jodmethyl verlief allerdings resultatlos.

Auch muß versucht werden, die Carboxylgruppen des Tetramethylesters der Caryophyllinsäure abzubauen: ein teilweiser Ersatz der Methoxylgruppen durch den Ammoniakrest ist bereits geglückt.

Caryophyllinsäure und ihre Derivate zeigen die Liebermann'sche Cholesterinreaktion nicht mehr.

Anmerkung. Die bemerkenswerte Tatsache, daß das Caryophyllin so energisch mit Diazomethan reagiert, veranlaßte mich, verschiedene Alkohole nach dieser Richtung zu untersuchen. Die tertiären Alkohole (tertiärer Butylalkohol, Amylenhydrat, Triphenylcarbinol) und die sekundären Borneol und *l*-Menthol zeigten keinerlei Reaktion. Glycerin wird langsam angegriffen. Die Untersuchung wird in dieser Richtung fortgesetzt und auch auf das Studium der Einwirkung von Diazomethan auf Aldehyde ausgedehnt.

Hans Meyer.
