

Zur Konstitution des Calycanthins.

I. Mitteilung: Abbau des Calycanthins mit Silberacetat.

Von

E. Späth †, w. M. d. österr. Akad. d. Wiss., **W. Stroh**, **E. Lederer**
und **K. Eiter**.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 24. Jan. 1947. Vorgelegt in der Sitzung am 20. Febr. 1947.)

Die Samen des Gewürznelkenstrauches *Calycanthus glaucus* Willd. und *Calycanthus floridus* L. sowie die *Calycanthus*-arten *Calycanthus occidentalis* Hook. et Arn. und die Samen des in Asien heimischen Strauches *Maeratia praecox* Rehd. und Wils. (*Calycanthaceae*)¹ enthalten Alkaloide, die bereits im Jahre 1905 von *H. M. Gordin*² isoliert wurden. Der über sein Sulfat oder in späteren Arbeiten über sein Hydrochlorid gereinigte Hauptbestandteil der Droge erhielt von *G. R. Eccles*³ die Bezeichnung Calycanthin. Dieses Alkaloid schmilzt wasserfrei bei 243 bis 244°. *G. Barger*, *J. Madinaveitia* und *P. Streuli*⁴ finden für Calycanthin den Schmp. 216°, der nach vorhergehendem Trocknen im Vakuum auf 244° steigt. *E. Späth* und *W. Stroh*⁵ sublimierten Calycanthin im Hochvakuum und bestimmten den Schmp. mit 245°. Für unsere Arbeiten wurde ein Calycanthin verwendet, das durch wiederholtes Umlösen und Hochvakuum-sublimation einen Schmp. von 245° zeigte.

Ein in den Mutterlaugen aufgefundener zweiter isomerer Bestandteil, das Isocalycanthin, besitzt nach *H. M. Gordin*² wasserfrei einen Schmp. von 235 bis 236°, nach *R. H. F. Manske* und *L. Marion*⁶ einen solchen von 214°.

¹ J. Amer. chem. Soc. **51**, 1836—39 (1929).

² J. Amer. chem. Soc. **27**, 144, 1418 (1905).

³ Proc. Amer. Pharm. Assoc. 1888, 84, 382.

⁴ J. chem. Soc. London **1939**, 510.

⁵ Ber. dtsch. chem. Ges. **58**, 2131 (1925).

⁶ Canad. J. Res. Sect. A **17**, 293—301 (1939).

*H. Gordin*⁷ ermittelte für die von ihm isolierte Verbindung vom Schmp. 243 bis 244° die Bruttoformel zu $C_{11}H_{14}N_2$. *E. Späth* und *W. Stroh*⁵ konnten durch Molekulargewichtsbestimmungen am Jodhydrat des Calycanthins zeigen, daß die von *Gordin* ermittelte Bruttoformel zu verdoppeln ist. Elementaranalysen, die von *G. Barger*⁴ und *R. H. F. Manske* und Mitarbeitern⁶ durchgeführt wurden, ergaben Werte, die am besten der Formel $C_{22}H_{26}N_4$ entsprechen.

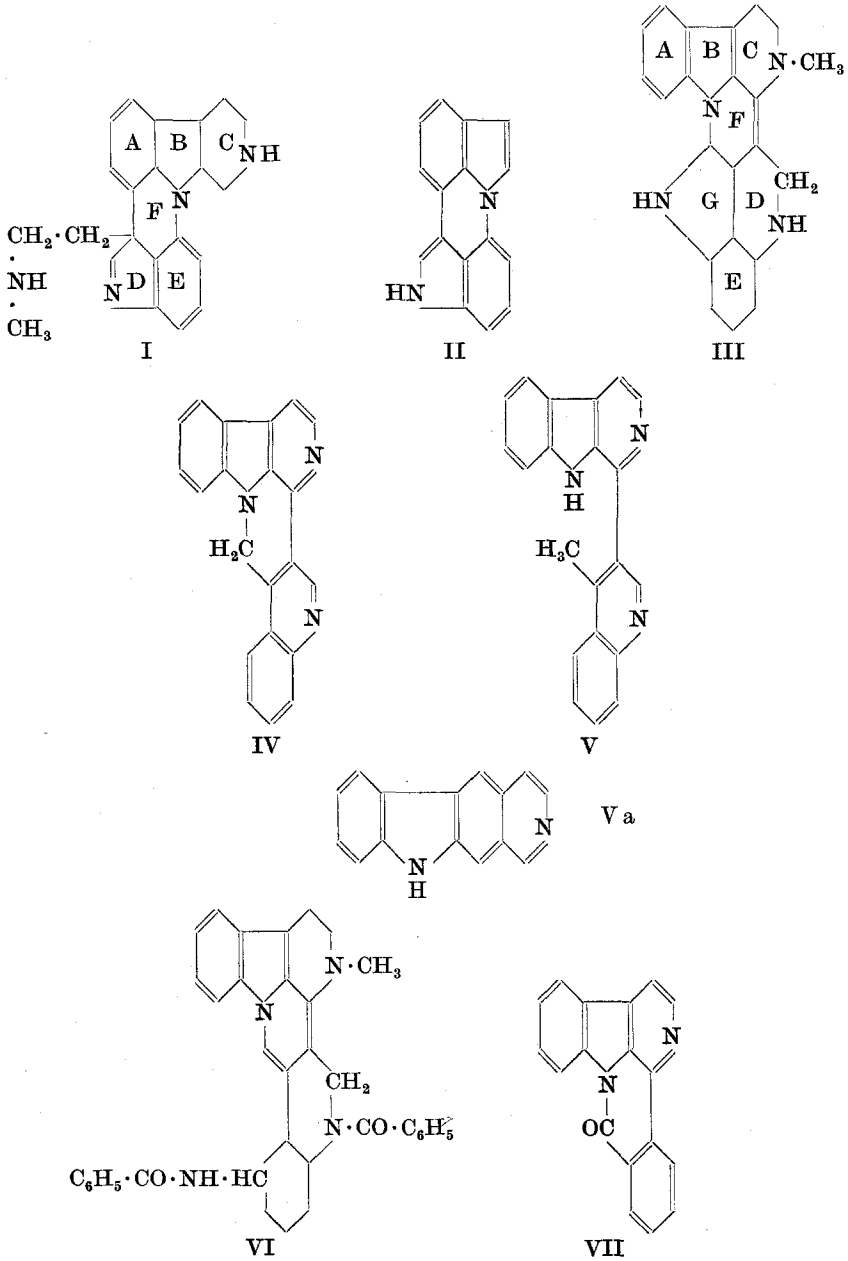
G. Barger und Mitarbeiter stellten auf Grund von Abbauergebnissen am Calycanthin für dieses Alkaloid die Konstitutionsformel I auf. Begründet wurde diese Formulierung durch folgende analytische Befunde: Im Molekül des Alkaloids befinden sich bei 22° zwei aktive H-Atome; bei 90° wird nach der Methode von *Zerewitinoff* jedoch die für vier aktive H-Atome berechnete Menge Methan frei. Die Methylimidbestimmung ergab eine N-Methylgruppe im Molekül. Die Darstellung des quartären Salzes mit Jodmethyl ging bei niedriger Temperatur nur unvollkommen vor sich, wogegen bei der längeren Einwirkung von Jodmethyl im Bombenrohr bei 100° ein Jodmethylat resultierte, das um ein N-Atom weniger besaß als die Ausgangsbasis. Der Stickstoff sollte in Form eines flüchtigen Amins eliminiert worden sein. Die durch Destillation mit Natronkalk und Calciumoxyd erhaltenen, hauptsächlich pyrogenen Abbauprodukte, wie N-Methyltryptamin, Calycanin $C_{16}H_{10}N_2$ (Schmp. 310°), 3-Carbolin (Norharman)⁸, eine Verbindung $C_{12}H_{10}N_2$ (Schmp. 183°), vermutlich 9-Methyl-3-carbolin, eine bei der Einwirkung von Benzoylchlorid auf Calycanthin erhaltene Benzoylverbindung, die bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat Benzoyl-N-methyltryptamin lieferte, sollten die Formel I sichern. Die bei der Zersetzung von Calycanthin mit Calciumoxyd erhaltene Verbindung $C_{16}H_{10}N_2$, Calycanin genannt, sollte demnach die Struktur II besitzen. Nach dieser Auffassung stellt also Calycanthin eine Verbindung dar, in der zwei Tryptaminreste miteinander kondensiert sind.

Der kanadische Forscher *R. H. F. Manske*⁹ führte gleichfalls mehrere Arbeiten zur Konstitutionsaufklärung des Alkaloids durch. In einer Reihe von Abhandlungen fand er wie *G. Barger* ebenfalls zwei aktive H-Atome, eine N-Methylgruppe, ein um ein N-Atom ärmeres Jodmethylat sowie neben einer größeren Anzahl von Abbauprodukten 3-Carbolin (Norharman), Calycanin, dessen Bruttoformel zu $C_{21}H_{13}N_3$ oder $C_{21}H_{15}N_3$ bestimmt wurde, und ein Dibenzoylcalycanthin $C_{36}H_{34}O_2N_4$ (Schmp. 235°).

⁷ *J. Amer. chem. Soc.* **33**, 1626 und früher.

⁸ Die Vorschläge zur Nomenklatur der Carboline von *J. M. Gulland*, *R. Robinson*, *J. Scott*, *S. Thornley* [*J. chem. Soc. (London)* **1929**, 2926] sowie des Generalregisters des *Chem. Zbl.* **1930—34** und der neuesten Auflage von *Th. A. Henry*, „The Plant Alkaloids“, wurden beibehalten.

⁹ *Canad. J. Res. Sect. A* **17**, 293—301 (1939) und früher.



Auch aus einem der Reaktionsprodukte der Phthalsäureanhydrid-Einwirkung auf Calycanthin (Formel VII) schloß er, daß dem Calycanthin die Strukturformel III zuzuschreiben sei; analog sollte das bei der Selen-

dehydrierung des Calycanthins entstandene Calycanin die Formel IV oder V besitzen.* Das Auftreten von Benzoyl-N-methyltryptamin bei der Permanganatoxydation des Dibenzoylcalycanthins interpretierte *Manske* dahingehend, daß der Carbolinteil des Calycanthins bei der Benzoylierung mit Alkali eine Ringöffnung erfährt. Die in der Folge für die Dibenzoylverbindung angegebene Struktur VI vermag das Auftreten von Benzoyl-N-methyltryptamin nicht zu erklären.

Das Abweichen dieser Befunde voneinander und die Annahme so völlig verschiedener Konstitutionsformeln ließen die Überprüfung der analytischen Ergebnisse notwendig erscheinen, bzw. mußten auch im Hinblick auf die großen Beschaffungsschwierigkeiten der Droge neue Möglichkeiten zur Aufklärung der Konstitution des Calycanthins gefunden werden.

Wir haben nun Calycanthin in 1%iger Essigsäure durch 5stündiges Erhitzen mit Silberacetat am Rückflußkühler der Oxydation unterworfen. Bei der im experimentellen Teil näher beschriebenen Aufarbeitung wurden zwei Verbindungen erhalten. Die Hauptmenge stellte eine Substanz dar, die nach wiederholter Reinigung den Schmp. 115 bis 116° besaß. Die Elementaranalyse dieser Verbindung, die geeignet erschien, die wichtigsten Anhaltspunkte für den Bau des Calycanthinmoleküls zu liefern, stimmte auf die Bruttoformel $C_{12}H_{10}N_2$. Die Abbaubase zeigte in verschiedenen Lösungsmitteln eine ausgeprägt blaue Fluoreszenz, ihr in Methylalkohol schwer lösliches Pikrat hatte den Schmp. 243° unter Zersetzung. Die Verbindung wurde über ihr schwer lösliches Chlorhydrat gereinigt; aus den Mutterlaugen konnte ein rotgelbes, stark nach Indol riechendes, nicht kristallisierendes Öl erhalten werden, dessen in Methylalkohol äußerst schwer lösliches Pikrat den Zersetzungspunkt 235 bis 236° zeigte.

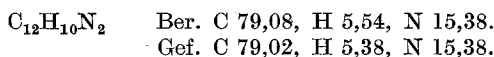
Bei der Bestimmung von Methylimid an der Verbindung vom Schmp. 115 bis 116° wurde der einer N-Methylgruppe entsprechende Wert gefunden. Aktiver Wasserstoff nach *Zerewitinoff* war nicht nachzuweisen; damit stimmt überein, daß beim zweistündigen Erhitzen der Abbaubase mit Essigsäureanhydrid und wasserfreiem Natriumacetat auf 140° wieder die ursprüngliche Verbindung unverändert erhalten wurde. Die Prüfung auf C-Methylgruppen im Molekül nach der Methode von *Kuhn-Roth* zeigte die Abwesenheit derselben an.

* Der eine von uns (*K. Eiter*) erhielt erst während der Drucklegung dieser Arbeit Kenntnis von einer Veröffentlichung *L. Marions, R. H. F. Manskes* und *Marshall Kulkas* über Calycanin (*Canad. J. Res. B.* 24, 224 bis 231 [1946]); es wurde die Verbindung Formel V synthetisiert und mit Calycanin als nicht identisch befunden. Die Autoren nehmen für Calycanin u. a. die Konstitutionsformel V a an.

Experimenteller Teil.

Oxydation von Calycanthin mit Silberacetat.

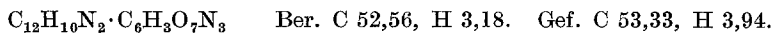
3 g Calycanthin, die in der Wärme in 200 ccm 1%iger Essigsäure gelöst und mit 17,6 g Silberacetat versetzt wurden, wurden am Rückflußkühler 5 Stunden im gelinden Sieden erhalten. Von dem nach dieser Zeit ausgeschiedenen Silber wurde abfiltriert, das Filter zweimal mit je 50 ccm heißer 1%iger Essigsäure nachgewaschen und das rotbraune Filtrat nach dem Ammoniakalischmachen im Extraktor mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung ergab nach dem Trocknen mit Pottasche und Eindampfen einen öligen Rückstand, der im Vakuum von 1 Torr destilliert wurde. Bis 220° Luftbadtemperatur wurden 0,485 g eines rotbraunen Öles, das bald erstarrte, übergetrieben. Das Destillat wurde in wenig Methanol gelöst und mit 50 ccm Salzsäure 1 : 10 versetzt. Das sofort ausfallende Basenhydrochlorid wurde zweimal aus heißem Wasser umgelöst und endlich die vollkommen weiße Verbindung nach dem Lösen in heißem Wasser ammoniakalisch gemacht und die Lösung mit viel Äther dreimal erschöpfend ausgeschüttelt. Nochmalige Destillation ergab ein bei 1 Torr und 110 bis 120° Luftbadtemperatur übergehendes farbloses Öl, das sofort zu weißen Kristallen erstarrte. Umlösen der Verbindung aus Äther und nochmalige Vakuumdestillation erhöhte schließlich den Schmp. auf 115 bis 116°.

*Methylimidbestimmung:*

4,383 mg Sbst.: 3,71 ccm n/30 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (dreimalige Destillation).



Pikrat der Verbindung $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2$. 20 mg der Base wurden in 1 ccm Methylalkohol gelöst und mit 0,503 ccm einer 5%igen alkoholischen Pikrinsäurelösung versetzt. Es fiel sofort eine gelbe Verbindung aus, die nach dem Absaugen und Waschen mit Methanol bei 243° unter Zersetzung schmolz.



Die ammoniakalisch gemachten Mutterlaugen des Basenhydrochlorids wurden gleichfalls ausgeäthert und bei 1 Torr destilliert. Bei 200° Luftbadtemperatur gingen 0,098 g eines rotbraunen Öles über, das sehr stark nach Indol roch und nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Es wurde in wenig Methanol gelöst und mit methylalkoholischer Pikrinsäure versetzt, wobei sofort ein gelbes Pikrat in feinen Nadeln ausfiel, das in Methylalkohol sehr schwer löslich war und nach zweimaligem Umlösen aus Methanol den konstanten Schmp. 235 bis 236° (Zersetzung) zeigte.

$C_{12}H_{12}N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$ (?) Ber. C 52,30, H 3,66. Gef. C 52,37, H 3,68.

Acetylierungsversuch der Abbaubase. 10 mg der Abbauverbindung wurden im Kugelrohr mit 1 ccm frisch destilliertem Essigsäureanhydrid und 50 mg wasserfreiem Natriumacetat zwei Stunden zum Sieden erhitzt, zur Zersetzung des überschüssigen Anhydrids in Wasser eingetragen, am nächsten Tag schwach ammoniakalisch gemacht und sofort mit viel Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung wurde der Rückstand bei 1 Torr destilliert, wobei ein farbloses, sofort kristallisierendes Öl überging, das, aus Äther-Petroläther umgelöst, einen Schmp. von 113 bis 114° zeigte. Im Gemisch mit der Abbauverbindung vom Schmp. 115 bis 116° trat keine Depression ein. Es war also unverändertes Ausgangsmaterial.