

Ber.: C 74.17 H 4.33 S 8.61; Gef.: C 73.35 H 4.54 S 8.37.

UV: $\lambda_{\max}$ = 345 nm (Dioxan).

4-Hydroxy-3-diphenylacetyl-1-thiocumarin (7)

1.86 g 5 wurden in 30 ml Anisol nach Zusatz von 10 Tr. Triäthylamin 10 h rückfließend erhitzt. Es wurde i. Vak. abgedampft, Äthanol zugesetzt und abgesaugt. Grünliche Nadeln, Schmp. 154–155° (Äthanol). Ausbeute 6.3 % d. Th. $C_{23}H_{16}O_3S$ (372.5) Ber.: C 74.17 H 4.33 S 8.61; Gef.: C 74.32 H 4.39 S 8.30.

UV: $\lambda_{\max}$ = 350 nm (Dioxan).

7-Diphenylmethylen-6,8-dihydro-7H-bis-benzothiopyrano-[4,3-b:3',4'-c]pyran-6,8-dion (15)

Aus 2 und 3 nach Methode I. Reaktionszeit 4 h, Ölbadtemp. 190–200°, dann 0.5 h 250°. Gelblichgrüne Nadeln, Schmp. über 330° (Dimethylformamid). Ausb. 9.7 % d. Th. $C_{32}H_{18}O_3S_2$ (514.6) Ber.: C 74.69 H 3.53 S 12.46; Gef.: C 74.30 H 3.82 S 12.35.

UV: $\lambda_{\max}$ = 338 nm (Dioxan).

4-(S-Diphenylacetyl-thio)-cumarin (19)

0.9 g 18 und 1.3 g 3 wurden in 20 ml Benzol 6.5 h rückfließend erhitzt. Es wurde i. Vak. abgedampft und aus Benzol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 156–157°. Ausbeute 59.1 % d. Th. $C_{23}H_{16}O_3S$ (372.5) Ber.: C 74.17 H 4.33 S 8.61; Gef.: C 73.86 H 4.35 S 8.74.

UV: $\lambda_{\max}$ = 320 nm (Dioxan).

Bis-(cumarinyl-4)-sulfid (20)

Aus 18 und 3 nach Methode II. Reaktionszeit 5 h. Rückstand aus Benzol umkristallisiert (das Filtrat enthielt 19). Farblose Kristalle, Schmp. 247–249°. Ausbeute 6.2 %. $C_{18}H_{10}O_4S$ (322.3) Ber.: C 67.07 H 3.13 S 9.95; Gef.: C 66.81 H 3.46 S 9.00.

UV: $\lambda_{\max}$ = 315 nm.

Anschrift: Prof. Dr. F. Eiden, 8 München 2, Sophienstraße 10.

[Ph 621]

Maria Kuhnert-Brandstätter und Wolfgang Heindl

Polymorphe Modifikationen und Solvate von Psilocin und Psilocybin

Aus dem Institut für Pharmakognosie der Universität Innsbruck
(Eingegangen am 24. Juli 1975).

Von Psilocin konnten drei polymorphe Modifikationen dargestellt werden, die sich durch ihr Verhalten beim Kristallisieren und Schmelzen sowie durch ihre IR-Spektren unterscheiden. Mod. I schmilzt bei 170–173°, Mod. II bei 161°, Mod. III wird immer umgewandelt; ihr Schmp. konnte nicht bestimmt werden. Diese Form läßt sich dagegen durch ihr IR-Spektrum sehr gut charakterisieren.

Psilocybin ist ein Solvatbildner, polymorphe Formen wurden nicht gefunden. Nach der Desolvation, die am Hydrat bei ca. 100° und am Methanolsolvat bei ca. 145° erfolgt, entsteht aus beiden Solvaten die gleiche lösungsmittelfreie Form, die je nach Versuchsbedingungen zwischen 210 und 230° unter Zersetzung schmilzt.

Polymorphic Forms and Solvates of Psilocine and Psilocybine

Three polymorphic forms of psilocine could be prepared which differ in their behaviour on crystallisation and melting and in their i. r. spectra. Mod. I melts at 170–173°, mod II at 161°, mod III is always transformed; its mp. could not be determined. But this form may be described very well by its i. r. spectrum.

Psilocybine forms solvates, polymorphics were not found. After desolvation, which occurs on the hydrate at about 100° and on the methanol solvate at about 145°, the same solvent free form results from both solvates; it melts between 210 and 230° with decomposition, depending on the experimental conditions.

1.) Psilocin

Das Handelsprodukt besteht aus Mod. I (Schmp. 170–173°), die beiden instabilen Formen können durch Kristallisieren aus der Schmelze dargestellt werden: Wird der bei Abkühlen glasig erstarrte Schmelzfilm erneut auf 60° erwärmt, so bilden sich kleine regelmäßige glattstrahlige bunte Sphärolithe der Mod. III neben stark gezackten Blättchen der Mod. II, die zu breitstrahligen Rosetten auswachsen. Weiteres Erwärmen führt zuerst zur Umwandlung der Mod. III zu Mod. I. Später wird auch Mod. II umgewandelt, doch ist der Schmp. dieser Form bei 161° bestimmbar. Im Gegensatz zu Psilocybin ist beim Psilocin die Herstellung von Solvaten nicht gelungen.

IR-Spektren

Durch längeres Tempern eines Schmelzfilms bei 30–40° ist es möglich, Mod. III allein zur Kristallisation zu bringen, so daß die Aufnahme des Spektrums keine Schwierigkeiten macht. Anders verhält es sich mit Mod. II, die immer nur neben Mod. III anzutreffen ist, so daß das Spektrum der reinen Form nicht aufgenommen werden konnte. Um für den Vergleich der Spektren dieselben Bedingungen zu haben, wurde auch von Mod. I ein Kristallfilm verwendet. Bezüglich der Güte der Spektren ist festzustellen, daß sie bei der üblichen Empfindlichkeit des Geräts keine scharfen Banden aufweisen, so daß wir für unsere Aufnahmen eine größere Empfindlichkeit gewählt haben (Abb. 1). Die Bandenverschiebungen zwischen Mod. I und III sind relativ groß. Mod. III ist vor allem an einer starken Bande bei 910 cm^{-1} zu erkennen. Wie schon oben erwähnt, ist es nicht gelungen, Mod. II ohne Beimengung von Mod. III zu präparieren. Im Mischspektrum liegt die OH-Bande zwischen der von Mod. I und Mod. III. Bei den übrigen Banden sind gegenüber Mod. III keine nennenswerten Verschiebungen festzustellen, die eindeutig für Mod. II sprechen würden.

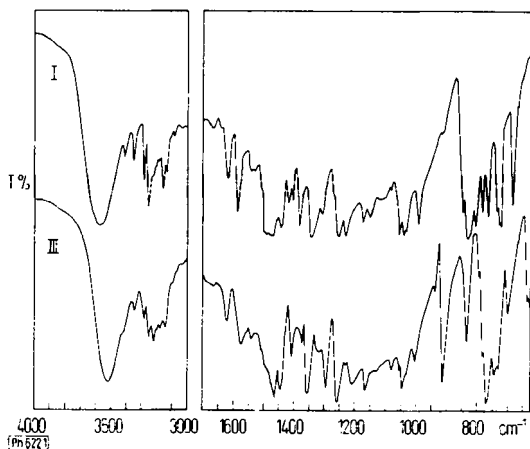


Abb. 1: IR-Spektren: Psilocin, Mod. I und III

Beim Vergleich der Spektren von Mod. I und III fällt auf, daß bei Mod. III, obwohl sie bei Raumtemp. instabil ist, die OH- bzw. NH-Bande bei niedrigeren Frequenzen liegt als bei Mod. I. Dies steht im Widerspruch zu unseren bisherigen Erfahrungen bei Spektren von Substanzen mit OH- bzw. NH-Gruppen. Diese Abweichung von der Verschiebungsregel^{1) 2)} dürfte dadurch begründet sein, daß die früher untersuchten Verbindungen neben dem Sauerstoff oder dem Stickstoff kein anderes Heteroatom aufwiesen, während beim Psilocin die gleichzeitige Anwesenheit von Sauerstoff und Stickstoff sicher zu Überlagerungen in diesem Absorptionsbereich führt. Insbesondere dürfte das tertiäre Amin die Interpretation der Spektren erschweren.

2.) Psilocybin

Von dieser Verbindung sind in der Literatur³⁾ zwei Formen beschrieben:

- a) Kleine weiße Nadeln aus Wasser, Schmp. 220–228°; Trocknungsverlust: 25,3 %.
- b) Farblose Prismen aus Methanol, Schmp. 185–195°; Trocknungsverlust: 10,4 %.

Die hohen Trocknungsverluste weisen auf Solvate hin. Der Schmelzpunktunterschied könnte dadurch bedingt sein, daß das Methanolsolvat und das Hydrat ohne vorherigen Lösungsmittelverlust bei verschiedener Temp. schmelzen, oder es könnten bei der Desolvation zwei verschiedene polymorphe Modifikationen entstehen. Eine weitere Möglichkeit ist die, daß nur ein Solvat das Lösungsmittel abgibt, während das andere als Solvat schmilzt. Dies waren die Überlegungen, die unseren Untersuchungen zugrunde liegen.

1 M. Kuhnert-Brandstätter und E. Junger, *Spectrochim. Acta* 23 A, 1453 (1967).

2 M. Kuhnert-Brandstätter und E. Junger, *Spectrochim. Acta* 27 A, 191 (1971).

3 A. Hofmann, *Helv. Chim. Acta* 14, 309 (1960).

Das Handelspräparat (Sandoz) ist desolvatisiert, d. h. die ursprünglich klaren prismatischen Solvatkristalle wurden beim Trocknen in ein feinnadeliges Aggregat umgelagert, das undurchsichtig ist bzw. im Mikroskop schwarz erscheint.

Herstellung der Solvate

Die bevorzugte Form ist das Hydrat. Es kristallisiert sowohl aus Wasser als auch aus organischen Lösungsmitteln mit geringem Wassergehalt aus. Nur durch Verwendung von absol. Methanol ist es gelungen, das Methanolsolvat zu erhalten. Während das Hydrat meist dünne Nadeln bildet, kristallisiert das Methanolsolvat in zugespitzten Prismen und z. T. auch in großen blättrigen Kristallen. Das Verhalten der beiden Solvate beim Erhitzen im Heizmikroskop ist, so wie der Habitus, ebenfalls verschieden. Das Hydrat gibt das Wasser bereits bei 80–100° ab, aus dem Methanolsolvat entweicht das Lösungsmittel dagegen erst bei 130–145°. Letzteres ist demnach beständiger als das Hydrat. Bezüglich der quantitativen Verhältnisse besteht nur beim Methanolsolvat Übereinstimmung mit dem in der Literatur angegebenen Trocknungsverlust, der 1 Mol Methanol entspricht. Aus dem Trocknungsverlust für das Hydrat ergibt die Rechnung einen Gehalt von 5 Mol Wasser, während bei unseren Bestimmungen nur 1 Mol festgestellt wurde. Um zu reproduzierbaren Werten zu kommen, haben wir allerdings das Hydrat 12 Stunden im Vakuum-Exsikkator getrocknet, da es hygroskopisch ist. Ebenso erwies sich rasches Arbeiten als unumgänglich. Die Trocknung zur Bestimmung des Lösungsmittelgehaltes erfolgte bei 160°.

Thermomikroskopische und DSC-Untersuchung

Sowohl bei der thermomikroskopischen als auch bei der DSC-Bestimmung konnte der in der Literatur angegebene Schmelzpunktunterschied zwischen dem aus Wasser und dem aus Methanol kristallisierten Präparat nicht verifiziert werden. Vielmehr schmelzen beide Präparate nach erfolgter Desolvation bei etwa derselben Temp. Allerdings sind beide Schmp. von der Starttemp. und der Aufheizgeschwindigkeit abhängig, und es handelt sich um einen Zersetzungsprozess, wenngleich kaum eine Verfärbung eintritt. Bei einer Starttemp. von 180° und einem linearen Temp. Anstieg von 4°/min (Mettler FP2) liegt die Schmelztemp. der vorher desolvatisierten Präparate bei ca. 210–220°. Da das Methanolsolvat das Lösungsmittel erst bei höherer Temp. abgibt, wäre es denkbar, daß bei der Bestimmung in einer geschlossenen Kapillare noch vorhandenes Methanol eine Schmp. Depression verursacht. Damit ließe sich die in der Literatur³⁾ angegebene Differenz zwischen den aus Methanol und aus Wasser kristallisierten Formen erklären. Der Schmp. für das Methanolsolvat liegt weit tiefer als 185–195° und ist infolge Desolvation nicht bestimmbar.

Das DSC-Thermogramm des Methanolsolvats deckt sich im Prinzip mit dem thermomikroskopischen Untersuchungsergebnis. Ein mächtiger endothermer Peak bei 144° zeigt die Desolvation an. Im Gegensatz dazu ist der Schmelzpeak sehr breit, die Basislinie steigt vorher schon an, beides ein Zeichen für Zersetzung (Abb. 2). Das Hydrat weist bei 98° einen ungewöhnlich steilen Peak auf, dem sich bei 100° und 103° zwei Schultern anschließen (Abb. 3). Offenbar ist der Desolvationsvorgang beim Hydrat im Gegensatz zum Methanolsolvat kein homogener Prozeß. Das weitere Verhalten gleicht jedoch dem Methanolsolvat. Die Schmelzpunkte aus den beiden Proben differieren trotz der Zersetzung nur um 2° , so daß als Mittelwert für den Schmp. des lösungsmittelfreien Psilocybins bei der DSC-Bestimmung 225° resultiert (Temp. Anstieg: $8^{\circ}/\text{min}$).

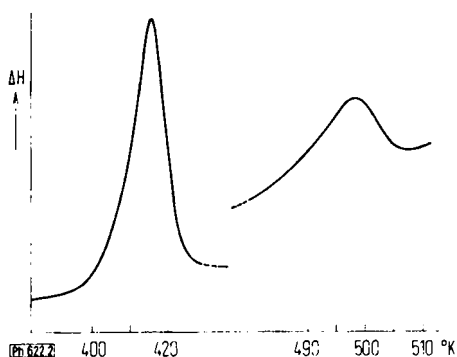


Abb. 2: DSC-Thermogramm:
Psilocybin-Methanolsolvat

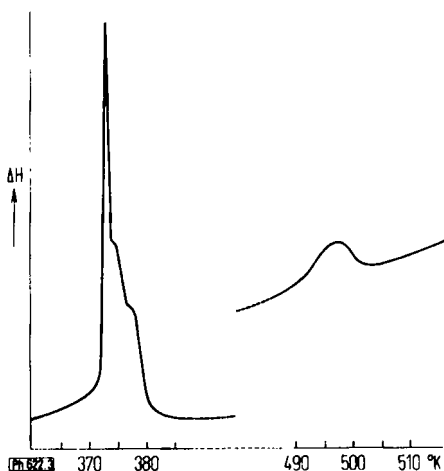


Abb. 3: DSC-Thermogramm:
Psilocybin-Hydrat

Der gegenüber der mikroskopischen Bestimmung um 5° höhere Wert erklärt sich aus der doppelt so großen Aufheizgeschwindigkeit. Wollte man dem Umstand Rechnung tragen, daß es sich um ein längeres Schmelzintervall handelt, so müßte man bei der Angabe des DSC-Wertes eigentlich vom Schmelzende sprechen, denn der Schmelzbeginn ist aufgrund des Kurvenverlaufes kaum feststellbar. Doch es kommt hier nicht auf die Ermittlung des Schmp. an, sondern darauf, daß aus den beiden Solvaten offenbar die gleiche lösungsmittelfreie Form des Psilocybins entsteht. Nichts deutet auf Polymorphie hin.

IR-Spektren

Auch den Spektren nach liegen nur drei verschiedene kristalline Phasen vor: Das Hydrat, das Methanolsolvat und die lösungsmittelfreie Form, die nach der Desolvation aus beiden Solvaten entsteht. Der markanteste Unterschied ist wohl im OH-Bereich gegeben, wo das Hydrat zwei charakteristische Banden aufweist, die sowohl beim Methanolsolvat wie bei der desolvatisierten Substanz fehlen (Abb. 4). Generell ist festzustellen, daß zwischen dem Methanolsolvat und der lösungsmittelfreien Form viel geringere Unterschiede bestehen als zwischen dem Hydrat und den beiden anderen Formen. Die Spektren des Handelsproduktes und der beiden desolvatisierten Proben sind identisch.

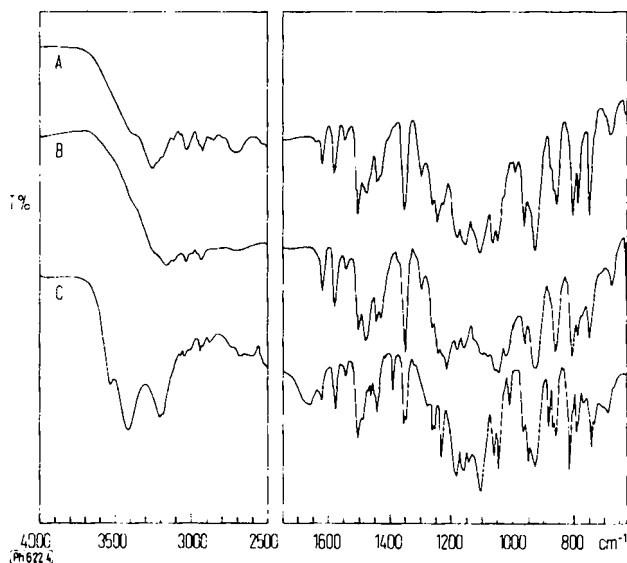


Abb. 4: IR-Spektren: Psilocybin: A) lösungsmittelfreie Form, B) Methanolsolvat, C) Hydrat

Der Umstand, daß bei Psilocybin keine polymorphen Kristallformen gefunden wurden – Solvate zählen nicht zur Polymorphie – schließt diese keineswegs aus. Da die zersetzte Schmelze nicht mehr auskristallisiert und andererseits beim Kristallisieren aus Lösungsmitteln hauptsächlich Solvate anfallen, ist eine Prüfung auf Polymorphie nur sehr beschränkt möglich.

Für Psilocin konnten die Kennzahlen zur Identifizierung nach *Kofler* erstellt werden⁴⁾, Psilocybin ist dagegen nicht geeignet.

4 M. Kuhnert-Brandstätter, A. Kofler und W. Heindl, *Pharm. Acta Helv.*, im Druck.

Anschrift: Prof. Dr. M. Kuhnert-Brandstätter, A 6020 Innsbruck, Peter-Mayr-Str. 1

[Ph 622]

Wolfgang Trommer, Angelos Sotiriou, Esmail Sadri und Peter Rosenmund

Beiträge zur Chemie des Indols, X¹⁾

Synthesen eserin-ähnlicher Verbindungen, II.²⁾

Thioeserin, das Thioanalogon des Eserins

Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt/Main
(Eingegangen am 18. August 1975).

Desoxoeserolin (4a) wird mittels Dirhodan in 5-Rhodandesoxoeserolin (4b) übergeführt und dieses weiter mit LiAlH₄ zu Thioeserolin (4c) reduziert. Aus 4c und Methylisocyanat erhält man 4d.

Thioeserine, the Thioanalogue of Eserin

From deoxyeseroline (4a) 5-rhodanodeoxyeseroline (4b) is generated by treatment with thio-cyanogen. 4b gives thioeseroline (4c) by reduction with LiAlH₄ and 4d is produced by reaction of 4c with methyl isocyanate.

Ersetzt man den phenolischen Sauerstoff des Physostigmins (4f) gegen Schwefel, so müßte dies nach neueren Anschauungen³⁾ über den Wirkungsmechanismus des Alkaloids eine Veränderung seiner Pharmakologie zur Folge haben. Die Thioure-

1 IX. Mitt.: R. Oehl, G. Lenzer und P. Rosenmund *Chem. Ber.* in Vorbereitung

2 VI. und I. Mitt.: P. Rosenmund und A. Sotiriou, *Chem. Ber.* 108, 208 (1975).

3 F.J. Dale und B. Robinson, *J. Pharm. Pharmacol.* 22, 889 (1970).