

Synthese des Hygrolins. Zur Stereochemie des Hygrins und Cuskygrins.

Von

F. Galinovsky und H. Zuber.

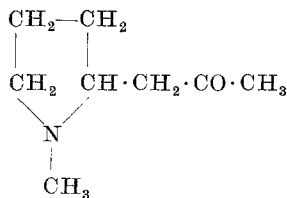
Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 10. Febr. 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 12. Febr. 1953.)

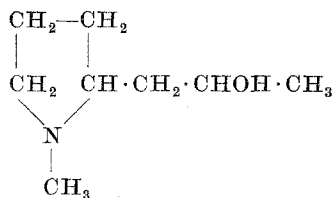
Bei der katalytischen Hydrierung des (—)-Hygrins, das durch Spaltung des synthetischen Hygrins mit Weinsäure erhalten wird, entsteht ein Gemisch der stereoisomeren Aminoalkohole (—)-Hygrolin und (—)-Pseudohygrolin. Daraus kann mit Hilfe des Chloroplatinates der Benzoylverbindung das (—)-Hygrolin, das mit dem Naturprodukt identisch ist, abgetrennt werden.

Das optisch aktive Hygrin racemisiert sich leicht in alkalischer Lösung, dagegen nicht in saurer Lösung. Das optisch inaktive Cuskygrin stellt, da es bei der Reduktion zwei Aminoalkohole gibt, die Mesoform dar.

Von den Nebenbasen des Cocains sind das Hygrin (I) und das Cuskygrin (IV) schon seit langer Zeit bekannt. E. Späth und F. Kittel¹ konnten 1943 aus den Mutterlaugen der Cocaindarstellung ein weiteres Nebenalkaloid isolieren, das sie Hygrolin nannten. Die Base schmolz bei 33 bis 34°, enthielt 2 H-Atome mehr als das Hygrin und war stark linksdrehend. Das Vorhandensein einer OH-Gruppe ergab sich aus der Bildung von Estern. Bei der Oxydation mit Chromsäure wurde optisch inaktives Hygrin erhalten. Damit war die Struktur des Hygrolins entsprechend der Formel II sichergestellt.



I



II

¹ Ber. dtsch. chem. Ges. 76, 942 (1943).

Im Besitze einer einfachen Methode zur Darstellung des Hygrins² versuchten wir daraus durch Reduktion der Ketogruppe das Hygrolin zu synthetisieren. Wir stellten das Hygrin aus dem durch Reduktion des N-Methyl- α -pyrrolidons mit LiAlH_4 erhaltenen Aminoaldehyd nicht durch Kondensation mit Acetondicarbonsäure, wie früher beschrieben², wobei sich neben Hygrin noch Cuskygrin bildet, sondern mit Acetessigsäure her und erhielten das Hygrin so in zirka 60%iger Ausbeute. Da bei der Reduktion der CO-Gruppe des Hygrins ein zweites Asymmetriezentrum entsteht, war bei der Reduktion der racem. Base die Bildung zweier Racemate zu erwarten, das des Hygrolins und einer diastereomeren Base, die wir Pseudohygrolin nennen wollen. Da sich das Hygrin mit Weinsäure ausgezeichnet spalten läßt, die Spaltung racem. Aminoalkohole oft aber weit schwerer gelingt, war es vorteilhaft, von optisch aktivem Hygrin auszugehen, aus dem dann ein Gemisch von optisch aktivem Hygrolin und Pseudohygrolin entstehen mußte. Bei der Spaltung des synthetischen Hygrins mit d-Weinsäure wurde ein in Methanol schwerlösliches Bitartrat vom Schmp. 129° und ein leichtlösliches, kristallwasserhaltiges vom Schmp. 69° erhalten. Es zeigte sich, daß das höherschmelzende Salz das Bitartrat des (+)-Hygrins, das niedrighschmelzende also das des (—)-Hygrins ist. Das (—)-Hygrolin erhielten wir zusammen mit (—)-Pseudohygrolin bei der Reduktion des (—)-Hygrins aus dem Bitartrat vom Schmp. 69°. Wir führten die Reduktion der CO-Gruppe zur OH-Gruppe mit Wasserstoff bei Anwesenheit von PtO_2 als Katalysator aber nicht mit der in Freiheit gesetzten Base durch, sondern verwendeten dazu die wäßrige Lösung des Bitartrats. In dieser schwach sauren Lösung bleibt die optische Aktivität des Hygrins völlig erhalten, während sich, worauf wir später noch zurückkommen, die freie Base in wäßriger Lösung bald racemisiert.

Die Trennung der beiden diastereomeren Aminoalkohole Hygrolin und Pseudohygrolin erwies sich als ziemlich schwierig, da beide Basen leicht lösliche und wenig charakteristische Salze bilden. Zum Erfolg führte schließlich folgender Weg. Das Gemisch der Pikrate beider Verbindungen wurde, da das Hygrolinpikrat in Äther etwas leichter löslich ist als das Pikrat des Pseudohygrolins, mit Äther im Soxhletapparat extrahiert. Das Hygrolinpikrat reicherte sich in der Ätherlösung an; damit war eine grobe Trennung erzielt. Die weitere Reinigung gelang durch Überführen der aus dem in Äther leichter löslichen Pikrat erhaltenen Base in die Benzoylverbindung, Fällen mit Platinchlorwasserstoffsäure und mehrmaliges Umlösen des Chloroplatinates des Esters bis zur Konstanz des Schmelzpunktes. Aus dem Chloroplatinat wurde nach der Verseifung das fast schon reine Hygrolin erhalten, das nach dem Umlösen aus Petroläther bei 34° schmolz und in Wasser die spezif. Drehung von -84°

² F. Galinovsky, A. Wagner und R. Weiser, Mh. Chem. 82, 551 (1951).

besaß. Das natürliche Hygrolin zeigte den gleichen Schmp. und die gleiche Drehung. Der Mischschmp. beider Verbindungen lag ebenfalls bei 34°. Auch die 3,5-Dinitrobenzoylverbindungen waren identisch. Die von *Späth* und *Kittel* gefundene Konstitution des Hygrolins konnte damit durch die Synthese bestätigt werden.

Zur Darstellung des Pseudohygrolins, das bei der beschriebenen Reduktion in geringerer Menge als das Hygrolin entstand, wurde die aus den Mutterlaugen des Chloroplatinates nach der Verseifung zurückgewonnene Base in das Pikrat übergeführt und dieses mit dem bei der Soxhlet-extraktion erhaltenen, in Äther schwerer löslichen Pikrat zusammen mehrmals bis zum konstanten Schmp. von 78° umgelöst. Das in Freiheit gesetzte (—)-Pseudohygrolin kristallisierte nicht und zeigte in Wasser eine spezif. Drehung von —113°.

In analoger Weise wurden das (+)-Pseudohygrolin und das (+)-Hygrolin bei der Reduktion des (+)-Hygrins aus dem Bitartrat vom Schmp. 129° erhalten. Die Reindarstellung des (+)-Pseudohygrolins erfolgte durch fraktionierte Fällung des Basengemisches in ätherischer Lösung mit Pikrinsäure, wobei die zuerst erhaltene Fällung nochmals umgelöst wurde. Aus dem in Äther leichterlöslichen Pikrat wurde dann wie oben das reine (+)-Hygrolin dargestellt, das einen Schmp. von 34° und ein $[\alpha]_D$ von +84° besaß. Das racem. Hygrolin, aus gleichen Teilen der Antipoden dargestellt, schmolz bei 24 bis 25°.

Wie schon erwähnt wurde, erhielten *Späth* und *Kittel*¹ bei der Oxydation des natürlichen Hygrolins mit Chromsäure inaktives Hygrin. Sie nahmen an, daß das wohl zunächst entstandene optisch aktive Hygrin schon unter den milden Bedingungen der Reaktion und der Aufarbeitung racemisiert wird. Das natürliche, aus Cocablättern gewonnene Hygrin wurde von *C. Liebermann* als schwach optisch aktiv beschrieben. Er gab eine spezif. Drehung von $[\alpha]_D = -3,78^\circ$ an², in einer späteren Arbeit⁴ jedoch nur —1,3°. Diese kleinen und schwankenden Werte sind nach *Späth* und *Kittel* mit einer Verunreinigung des Hygrins durch geringe Mengen einer stark drehenden Substanz — vielleicht Hygrolin — zu erklären. Sie untersuchten auch das Oxim der natürlichen Base in alkohol. Lösung und fanden es inaktiv.

Wir konnten nun, wie oben beschrieben wurde, das synthetische Hygrin über die Bitartrate in die optischen Antipoden spalten und haben uns auch mit der Frage der Racemisierung beschäftigt. Wir setzten aus dem Bitartrat vom Schmp. 69° die Base vorsichtig unter Vermeidung höherer Temperaturen und stärker alkalischer Lösungen in Freiheit. Das erhaltene Hygrin war optisch aktiv und wies in Äthanol eine spezif.

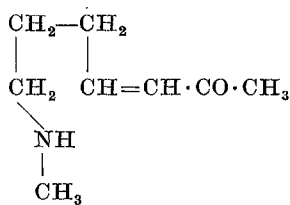
² *C. Liebermann* und *O. Kühling*, Ber. dtsch. chem. Ges. 24, 407 (1891).

⁴ *C. Liebermann* und *G. Cybulski*, ibid. 28, 578 (1895).

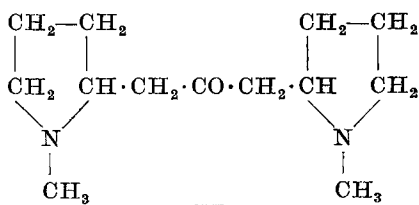
Drehung von -57° auf. Die Lösung zeigte Autoracemisierung, die halbe Drehung war bei 16° nach 18 Stdn. erreicht. Bei einem weiteren Versuch mit (+)-Hygrin wurde bei 22° in Äthanol die halbe Drehung nach 10 Stdn. gemessen, in Wasser war das Hygrin bei 22° schon nach 30 Min. racemisiert. Die schwach sauren Bitartratlösungen zeigten keine Drehungsänderung, auch nicht nach dem Erhitzen, bei Zusatz von Natronlauge tritt dagegen im alkalischen Gebiet Drehungsabfall bis zum konstanten Wert der Weinsäure ein, wobei oberhalb von pH 7 die Geschwindigkeit der Racemisierung mit dem pH-Wert stark ansteigt.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß optisch reines Hygrin beim Ausschütteln aus der wäßrigen Lösung wegen der großen Racemisierungsgeschwindigkeit überhaupt nicht erhalten werden kann und daß die von *Späth* und *Kittel*¹ aus ihren Versuchen gezogene Schlußfolgerung, daß das aus Cocablättern bei normaler Aufarbeitung gewonnene Hygrin, sofern es in der Pflanze optisch aktiv vorkommt, racemisiert zu erwarten sei, völlig zutreffend ist. Es ist übrigens wohl eher anzunehmen, daß das Hygrin in der Pflanze, im schwach sauren Milieu des Zellsaftes, optisch aktiv vorliegt.

Was nun die Frage nach dem Mechanismus der Racemisierung des Hygrins anlangt, so kann angenommen werden, daß die erste Stufe der sterischen Umwandlung eine Enolisierung darstellt. Die Enolform des Hygrins, die noch ein asymmetrisches C-Atom enthält, kann dann durch Wasserstoffverschiebung und Verschiebung der Doppelbindung mit gleichzeitiger Sprengung des Ringes in eine symmetrische Zwischenform (For-



III



IV

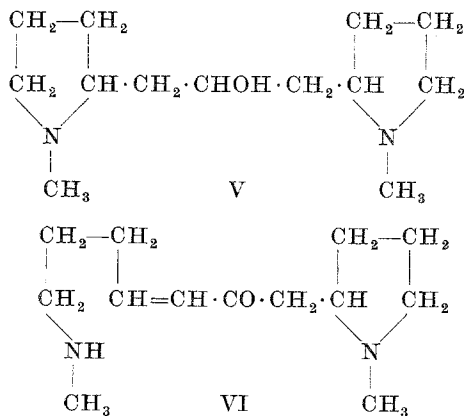
mel III) übergehen, aus der sich in gleicher Weise (+)- und (—)-Hygrin zurückbilden können. Wir verweisen im einzelnen auf eine weitere Arbeit⁵, die sich mit der Racemisierung der Granatapfelbaumalkaloide Isopelletierin und Methylisopelletierin beschäftigt, bei welchen analoge Verhältnisse vorliegen.

Auch ein weiteres Nebenalkaloid des Cocains, das Cuskyhygrin (IV), ist in sterischer Hinsicht recht interessant. Die aus dem Naturprodukt gewonnene Base ist inaktiv⁶. Bei allen in den letzten Jahren durchge-

⁵ F. Galinovsky, G. Bianchetti und O. Vogl, Mh. Chem. 84, im Druck.

⁶ K. Hess und H. Fink, Ber. dtsch. chem. Ges. 53, 781 (1920).

führten Synthesen des Cuskygrins⁷ wurde immer eine Verbindung erhalten, die nach dem Schmp. und Mischschmp. der Salze mit dem natürlichen Cuskygrin identisch war. Das Cuskygrin besitzt zwei gleichartige asymmetrische C-Atome, es ist also eine Meso- und eine Racemform möglich. Die Frage, in welcher Form das natürliche und damit auch das synthetische Cuskygrin vorliegt, haben schon *Hess* und *Bappert*⁸ bearbeitet, ohne damals — vor 28 Jahren — völlige Klarheit über die Struktur des Cuskygrins zu haben. Daher konnten sie aus ihren Versuchsergebnissen noch nicht die richtigen Schlüsse ziehen. Es wurden nämlich bei der Reduktion des Cuskygrins mit Natrium und Alkohol zwei Verbindungen erhalten. Da die Struktur IV für das Cuskygrin vor allem auch durch die Synthesen völlig gesichert ist, besitzt das Reduktionsprodukt die Formel V. Dieser Aminoalkohol kann nun in Form eines Racemats und zweier Mesoformen — das mittlere C-Atom ist dann pseudo-asymmetrisch — vorkommen. Wenn nun das Cuskygrin ein Racemat darstellt, kann bei der Reduktion wieder nur ein Racemat entstehen, wenn es die Mesoform ist, werden dabei zwei Mesoformen gebildet. Nach dem Ergebnis von *Hess* und *Bappert*⁸, die bei der Reduktion zwei Verbindungen erhielten, ist also das Cuskygrin die Mesoform.



Das Cuskygrin erleidet in alkalischer Lösung, wie schon *Hess* und *Fink*⁶ gefunden haben, Spaltung unter Bildung von Hygrin, ein Ergebnis, das wir bestätigen können. Diese Spaltung könnte über ein ungesättigtes Aminoketon der Formel VI verlaufen⁹. Eine Verbindung von dieser

⁷ *Lazurevskii*, Sbornik Rabot Khim. 15, 43 (1939); *E. Späth* und *H. Tuppy*, Mh. Chem. 79, 119 (1948); *H. Rapaport* und *E. Jorgensen*, J. Org. Chem. 14, 664 (1949); *E. Anet*, *G. K. Hughes* und *E. Ritchie*, Nature 163, 289 (1949); *F. Galinovsky*, *A. Wagner* und *R. Weiser*, Mh. Chem. 82, 551 (1951).

⁸ *K. Hess* und *R. Bappert*, Ann. Chem. 441, 137 (1925).

⁹ *H. Wieland* und *O. Dragendorff*, Ann. Chem. 473, 83 (1929).

Struktur kann nun auch bei sterischen Umwandlungen des Cuskhygrins eine Rolle spielen. Wenn man annimmt, daß das Hygrin in der Natur optisch aktiv vorkommt, so kann man wohl das gleiche beim Cuskhygrin erwarten. Dieses würde sich in analoger Weise wie das Hygrin bei der Aufarbeitung, bzw. beim Stehen seiner alkalischen Lösung über eine Zwischenform VI in die Racem- oder die Mesoform umwandeln. Es ist dabei anzunehmen, daß sich ein Gleichgewicht zwischen Racem- und Mesoform einstellt, das, wenn das Cuskhygrin hauptsächlich aus der Mesoform besteht, eben stark auf Seite der Mesoform liegt. Deren größere Stabilität ist wie in anderen ähnlichen Fällen¹⁰ damit zu erklären, daß sie gegenüber der Racemform energetisch begünstigt ist.

Wir haben nun auf Grund dieser aus dem Studium der Racemisierung des Hygrins resultierenden Überlegungen nochmals experimentell die Frage geprüft, ob und wie weit in quantitativer Beziehung das Cuskhygrin die Mesoform darstellt. Es war dazu notwendig, die Base in *saurer* Lösung zu reduzieren, da in alkalischer Lösung (z. B. bei der Reduktion mit Na und Alkohol) sterische Umwandlungen möglich schienen. Zuerst wurde versucht, mit einer optisch aktiven Säure ein kristallisiertes Salz zu erhalten, um für den Fall, daß das Cuskhygrin wenigstens zum Teil als Racemform vorliegt, eventuell letztere in die Antipoden zu spalten. Als geeignet erwies sich die d-Dibenzoylweinsäure. Das Cuskhygrin gab mit ihr *in 96%iger Ausbeute* ein kristallisiertes schwerlösliches Salz vom Schmp. 167°, das nach allen Eigenschaften das Bi-dibenzoyltartrat der *Mesoform* des Alkaloids ist. Beim Fällern des Pikrats aus der alkohol. Lösung des Salzes wurde das bekannte Cuskhygrin-dipikrat vom Zersp. 211° rein erhalten. Aus den Mutterlaugen nach der Fällung des Dibenzoyltartrates wurden durch Fällung mit Pikrinsäure noch weitere geringe Mengen dieses Pikrates erhalten, so daß die Gesamtausbeute an Salzen der Mesoform 97% d. Th. entspricht. Die Reduktion der Base wurde nun so durchgeführt, daß die wäßr.-alkohol. Lösung des Bitartrats vom Schmp. 167° mit PtO₂ als Katalysator hydriert wurde. Es erwies sich eindeutig, daß aus dem einheitlichen Aminoketon bei der Reduktion ein Gemisch von Aminoalkoholen entsteht. Diese Ergebnisse beweisen endgültig, daß das Cuskhygrin praktisch die Mesoform darstellt.

Experimenteller Teil.

Darstellung des Hygrins.

4,0 g N-Methyl- α -pyrrolidon, das destilliert und über P₂O₅ aufbewahrt worden war, wurden in 80 ml absol. Äther gelöst, unter Schütteln eine Lösung von 0,52 g LiAlH₄ (90%ig) in absol. Äther langsam zugesetzt und nach Be-

¹⁰ Siehe dazu K. Freudenberg, Stereochemie, S. 870ff. Wien: Verlag Deuticke (1933).

endigung der Zugabe die Ätherlösung 1 Std. zum gelinden Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde unter Eiskühlung eine Acetessigsäurelösung zugesetzt, die aus 10 g Acetessigester (2 Mole) mit 300 ml 2½%iger KOH bereitet und 24 Stdn. bei Zimmertemp. stehen gelassen worden war. Die Lösung wurde nun mit 0,1 n HCl auf pH 7 gebracht und 40 Stdn. stehen gelassen. Danach wurde mit HCl angesäuert, im Vak. auf zirka 60 ml eingengt, mit Äther extrahiert, um Reste des Ausgangsmaterials zu entfernen, dann stark alkalisch gemacht und wieder mit Äther erschöpfend ausgezogen. Die Ätherlösung hinterließ 3,35 g schwach gelbliches Öl, das bei 10 Torr bei einer Luftbadtemp. von 80 bis 90° (Kugelrohr) farblos überging. Die Ausbeute an reinem Hygrin betrug 3,26 g, d. s. 57,2% d. Th., bezogen auf das N-Methyl- α -pyrrolidon.

Spaltung des racem. Hygrins.

1,04 g frisch destill. Hygrin wurden in 5 ml Methanol gelöst und mit 1,1 g (1 Mol) d-Weinsäure versetzt, die in 10 ml Methanol gelöst war. Nach einiger Zeit fiel beim Stehen im Eisschrank ein grobkristallines, an der Kolbenwand haftendes Salz aus (1 g), das zuerst bei 125° schmolz. Nach Umlösen aus Methanol lag der Schmp. dann konstant bei 129 bis 130°. Wie sich zeigte, war dieses Salz das d-Bitartrat des (+)-Hygrins.

$C_{12}H_{21}O_7N$. Ber. C 49,47, H 7,27, N 4,81.

Gef. C 49,37, H 7,20, N 5,04.

Drehung: $\alpha_D^{18} = +1,03^\circ$ (Wasser, $c = 3,59$, 1-dm-Rohr); $[\alpha]_D^{18} = +28,7^\circ$.

Beim Einengen der Mutterlauge wurden noch geringe Mengen des (+)-Hygrin-bitartrats erhalten. Nach starkem Einengen auf wenige ml kristallisierte dann aus dem etwas wäßr. Methylalkohol (zweckmäßig setzt man die 2 Mol. Kristallwasser des zu erwartenden Bitartrats entsprechende Menge Wasser zu) das diastereomere Bitartrat in schönen Nadeln aus. Nach dem Umlösen aus wenig Methanol schmolz es im Vak.-Röhrchen bei 69°. Es war das d-Bitartrat des (—)-Hygrins. Die lufttrockene Verbindung enthält 2 Mol. Kristallwasser, die bei mStehen im Vakuumexsiccator über H_2SO_4 langsam, rascher beim Trocknen in der Trockenpistole über P_2O_5 bei 60° im Ölvak. abgeben werden. Das wasserfreie Salz schmolz bei 130° (Vak.-Röhrchen). Beim Stehen an der Luft werden die beiden Mol. Kristallwasser langsam wieder aufgenommen.

$C_{12}H_{21}O_7N \cdot 2 H_2O$. Ber. N 4,28. Gef. N 4,46.

Drehung: $\alpha_D^{18} = -0,22^\circ$ [Wasser, $c = 12,26$ (kristallwasserhalt. Sbst.), 1-dm-Rohr]; $[\alpha]_D^{18} = -1,8^\circ$.

Die Spaltung des Hygrins wurde auch mit l-Weinsäure durchgeführt. Die l-Bitartrate entsprachen in ihren Eigenschaften völlig den Antipoden.

Reduktion des Hygrins.

4,96 g (—)-Hygrin-d-bitartrat wurden in 25 ml Wasser gelöst und mit aus 0,5 g PtO_2 hergestelltem Pt bei Zimmertemp. in H_2 -Atmosphäre geschüttelt. In 4 Stdn. wurden 412 ml H_2 aufgenommen. Die 1 Mol H_2 entsprechende Menge (20°, 751 Torr) = 369 ml. (Der Mehrverbrauch an Wasserstoff, der bei den Reduktionen des Hygrins in weinsaurer Lösung beobachtet wurde, kann, da eine weitergehende Reduktion der CO-Gruppe des Hygrins zur CH_2 -Gruppe unter den angegebenen Bedingungen nicht eintrat, mit einer teil-

weisen Reduktion der Weinsäure selbst erklärt werden.) Nach dem Abfiltrieren des Pt wurde die eingeeengte Lösung stark alkalisch gemacht und mit Äther im Extraktor erschöpfend ausgezogen. Nach dem Verdampfen des Äthers hinterblieben 2,13 g (theor. 2,17 g) eines schwach gelblichen Öles, das im Wasserstrahlvak. bei 85 bis 95° Luftbadtemp. übergang und nach dem Destillieren farblos war.

Trennung des Hygrolins und Pseudohygrolins. Darstellung von reinem (—)-Hygrolin und (—)-Pseudohygrolin.

Zu der Lösung von 2,30 g des Gemisches von (—)-Hygrolin und (—)-Pseudohygrolin, wie es aus dem (—)-Hygrin aus dem d-Bitartrat vom Schmp. 69° erhalten worden war, in 50 ml Äther wurden 3,68 g Pikrinsäure, die in 200 ml Äther unter Erwärmen gelöst waren, zugegeben. Es schied sich sofort ein Öl ab, das bald zu kristallisieren begann und innerhalb von 2 Stdn. vollständig kristallisierte. Es wurden so 5,0 g eines Pikratgemisches vom Schmp. 72 bis 76° erhalten, 0,9 g Pikrat blieben in Lösung. Das ausgefallene kristallisierte Pikrat wurde nun im Soxhlet mit Äther extrahiert. Nach 1 Std. wurde ein neuer Kolben vorgelegt und die ätherische Lösung eingedampft. 1 g gelbe Kristalle blieben zurück (Fraktion 1). Nach einer weiteren Stunde wurde die 2. Fraktion abgetrennt (0,5 g) und nach weiteren 1½ Stdn. die dritte (0,6 g). Wir extrahierten noch 8 Stdn., wobei sich schon während der Extraktion im Kolben Kristalle abschieden (4. Fraktion = 2,3 g). Die Ätherlösung nach dem Abfiltrieren der 4. Fraktion hinterließ 0,6 g eines Öls, das bald kristallisierte (Fraktion 5). Die Fraktionen 1, 2, 3 und 5, in denen das (—)-Hygrolin angereichert war, wurden mit den aus der 1. Ätherlösung gewonnenen 0,9 g Pikrat vereinigt, zuerst sauer mit Äther extrahiert, um die Pikrinsäure zu entfernen, und dann alkalisch, wodurch 1,3 g Extrakt erhalten wurde, der noch bei 12 Torr destilliert wurde.

Chloroplatinat des Benzoylhygrolins: Die aus dem obigen Pikratgemisch dargestellte Base wurde, wie in der Arbeit von Späth und Kittel¹ beschrieben, benzoyliert. 1,20 g davon wurden in 6 ml reinstem Pyridin gelöst und mit 2,5 ml Benzoylchlorid 12 Stdn. stehen gelassen. Dann wurde mit Äther verdünnt, 2mal mit 5%iger wäßr. NaOH ausgeschüttelt und die Base schließlich mit 2%iger HCl ausgezogen. Die salzsaure Lösung wurde mit K₂CO₃ alkalisch gemacht und sofort mit Äther ausgeschüttelt. Der Ätherrückstand wog 1,73 g (86% d. Th.) und ging bei 0,1 Torr bei 120 bis 130° Luftbadtemp. als Öl über.

Das benzoylierte Basengemisch wurde in 2%iger HCl gelöst und mit Platinchlorwasserstoffsäure tropfenweise versetzt, bis die Fällung beendet war. Das zuerst ölig abgeschiedene Chloroplatinat kristallisierte beim Stehen bald und wog dann 3,16 g. Der Schmp. lag bei 112 bis 120°. Nach 8maligem Umlösen aus Wasser-Alkohol lag der Vak.-Schmp. der schwach orangegelb gefärbten Kristalle bei 143° (Zers., Sintern bei 138°). Der gegenüber dem von Späth und Kittel¹ für dieses Chloroplatinat angegebenen Zersp. von 150 bis 152° etwas zu tiefe Schmp. läßt sich vielleicht mit einer durch das oftmalige Umlösen hervorgerufenen anderen Zusammensetzung des Komplexsalzes (teilweise Hydrolyse) erklären. Dafür sprechen der bei der Analyse erhaltene etwas zu hohe Pt-Wert und der Umstand, daß bei dem oftmaligen Umlösen das Salz sich deutlich lichter färbte.

(—)-Hygrolin: 1 g des gereinigten Chloroplatinates wurde unter Erhitzen in 30 ml 2 n HCl gelöst und die Lösung 3 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt, dann erkalten gelassen, mit konz. KOH stark alkalisch gemacht (Abscheidung von K₂PtCl₆) und mit Äther erschöpfend ausgezogen. Der Äther

rückstand (0,31 g) destillierte im Wasserstrahlvak. bei 85 bis 95° Luftbadtemp. als leichtflüssiges Öl, das schon bei Zimmertemp. kristallisierte. Beim Umlösen aus tiefsiedendem Petroläther kristallisierte es in schönen Nadeln vom Schmp. 34 bis 35°, der bei weiterem Umlösen konstant blieb. Der Mischschmp. mit natürlichem Hygrolin lag bei der gleichen Temp.

Drehung: $\alpha_D^{17} = -1,80^\circ$ (Wasser, $c = 2,14$, 1-dm-Rohr); $[\alpha]_D^{17} = -84,1^\circ$.

Für natürliches Hygrolin vom Schmp. 34° fanden wir bei etwa gleicher Konzentration der Lösung dieselbe Drehung.

3,5-Dinitrobenzoyl-hygrolin: Die Verbindung wurde nach den Angaben von *Späth* und *Kittel* hergestellt. Sie schmolz im Vak.-Röhrchen bei 75°. Der Mischschmp. mit dem gleichen Derivat des natürl. Hygrolins ergab keine Depression.

(—)-*Pseudohygrolin:* Die Mutterlaugen des Benzoyl-(—)-hygrolin-chloroplatinats wurden im Vak. eingedampft und aus dem zurückbleibenden dunkelgefärbten Öl, wie beim Hygrolin beschrieben, die Base in Freiheit gesetzt. Es wurden aus 1,6 g Rückstand 0,35 g noch unreines (—)-Pseudohygrolin erhalten, das in Äther gelöst und mit der ber. Menge Pikrinsäure in Äther versetzt wurde (0,56 g). Nach einigem Kratzen mit dem Glasstab kristallisierten 0,55 g Pikrat in kleinen Nadeln, Schmp. 73 bis 75°. Es wurde in etwas Aceton gelöst, kristallisierte nach Zusatz von Äther sofort wieder aus und schmolz dann konstant bei 78°.

$C_8H_{17}ON \cdot C_6H_3O_7N_3$. Ber. C 45,15, H 5,41. Gef. C 45,02, H 5,41.

Die 4. Fraktion der Extraktion im Soxhlet (s. S. 805, 2,3 g) wurde 2mal aus Aceton-Äther umgelöst, wobei ein Schmp. von 78° erreicht wurde. Dar- aus wurde gemeinsam mit dem aus den Chloroplatinatmutterlaugen gewonnenen Pikrat in üblicher Weise das (—)-Pseudohygrolin dargestellt. Es destillierte wie das Hygrolin bei 10 Torr und 80 bis 90° Luftbadtemp. Es kristallisierte nicht, auch nicht im CO₂-Schnee. Die Base zeigt einen dem Hygrolin ähnlichen Geruch.

Drehung: $\alpha_D^{24} = -4,38^\circ$ (Wasser, $c = 7,7$, 0,5-dm-Rohr); $[\alpha]_D^{24} = -113,7^\circ$.

Darstellung von (+)-Pseudohygrolin und (+)-Hygrolin.

(+)-*Pseudohygrolin:* Ein Gemisch von (+)-Pseudohygrolin und (+)-Hygrolin wurde durch katalytische Hydrierung des (+)-Hygrins, das im d-Bitartrat vom Schmp. 129° vorliegt, erhalten. Die Reduktion wurde wie beim diastereomeren Bitartrat durchgeführt. 5,78 g Salz nahmen, in 40 ml Wasser gelöst, mit 0,5 g PtO₂ als Katalysator in 4 Stdn. 513 ml H₂ auf (ber. Vol. für 16° und 742 Torr: 483 ml). Bei der Aufarbeitung wurden 2,6 g des Basengemisches erhalten (ber. 2,84 g). Es wurde in 50 ml Äther gelöst und 2,1 g Pikrinsäure (die Hälfte der ber. Menge), in 150 ml Äther gelöst, zugegeben. Das ausgefallene Pikrat kristallisierte nach einigen Min. und wog 2,90 g. Der Schmp. lag bei 73 bis 75°. Durch Umlösen aus Aceton-Äther wurden 1,9 g Kristallinat vom Schmp. 78° erhalten.

$C_8H_{17}ON \cdot C_6H_3O_7N_3$. Ber. N 15,04. Gef. N 15,08.

Das (+)-Pseudohygrolin wurde aus dem Pikrat in Freiheit gesetzt und destilliert (80 bis 90° Luftbadtemp., 10 Torr).

Drehung: $\alpha_D^{25} = +1,80^\circ$ (Wasser, $c = 3,15$, 0,5-dm-Rohr); $[\alpha]_D^{25} = +114,3^\circ$.

(+)-*Hygrolin*: Die ätherische Lösung des Basengemisches wurde nach der Fällung der 1. Pikratfraktion noch mit der ätherischen Lösung der zur vollständigen Fällung notwendigen Pikrinsäuremenge (2,1 g) versetzt und das nach dem Abdampfen des Äthers erhaltene Pikrat, wie oben beschrieben, im Soxhlet wieder mit Äther extrahiert. Aus dem in Äther leichter löslichen Anteil wurde weiter wie oben die Base in Freiheit gesetzt, benzoyliert und die Benzoylverbindung in das Chloroplatinat verwandelt. Durch mehrmaliges Umlösen des Salzes und entsprechende Weiterverarbeitung wurde das reine (+)-*Hygrolin* dargestellt, das nach dem Umlösen aus Petroläther bei 34° schmolz.

Drehung: $\alpha_D^{17} = +1,70^\circ$ (Wasser, $c = 2,02$, 1-dm-Rohr); $[\alpha]_D^{17} = +84,1^\circ$.

Das Racemat des *Hygrolins*, aus gleichen Teilen der beiden Antipoden hergestellt, schmolz bei 24 bis 25°.

Racemisierungsversuche mit Hygrin.

Zu den Racemisierungsversuchen wurden optisch aktives Hygrin und das (+)-Hygrin-d-bitartrat verwendet.

Optisch aktives Hygrin: 0,5 g Hygrin-d-bitartrat vom Schmp. 69° wurden in 5 ml Wasser gelöst, mit Äther überschichtet, mit kalter gesättigter Na_2CO_3 -Lösung alkalisch gemacht und sofort 3mal mit je 15 ml Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde 1 Std. mit geglühtem Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und zwei Drittel des Äthers im Vak. in der Kälte abgedampft. Darauf wurde nochmals mit Na_2SO_4 getrocknet und von dem nach der Entfernung des Äthers im Vak. zurückbleibenden Öl die opt. Aktivität bestimmt. In einem 1-ml-Meßkolben wurden 0,0437 g der Base eingewogen und in absol. Alkohol (über CaO absolutiert) von 16° gelöst. Die 1. Messung wurde 2 Stdn., nachdem die Base in Freiheit gesetzt worden war, ausgeführt.

Drehung: $\alpha_D^{16} = -1,25$ (0,5-dm-Rohr); $[\alpha]_D^{16} = -57,20^\circ$.

Nach 2 Stdn. betrug die spezif. Drehung $-52,6^\circ$, nach 7 Stdn. $-41,1^\circ$ und nach 19 Stdn. $-27,5^\circ$.

Bei einem 2. Versuch mit (+)-Hygrin wurde bei einer Temp. von 22° in absol. Alkohol eine Anfangsdrehung von $[\alpha]_D^{22} = +45,02^\circ$ erhalten. Der Wert war nach 10 Stdn. auf die Hälfte abgesunken.

In Wasser war die Racemisierungsgeschwindigkeit des (+)-Hygrins noch weit größer. Es wurde ein Anfangswert von $[\alpha]_D^{22} = +17,6^\circ$ ($\alpha_D^{22} = +0,45^\circ$, $c = 2,55$, 1-dm-Rohr) gemessen. Von der Auflösung der Base in Wasser bis zur Messung waren 10 Min. vergangen. Nach 30 Min. konnte keine opt. Aktivität mehr beobachtet werden. Die Lösung hatte pH 10¹¹.

Über den *Drehungsabfall der (+)-Hygrin-d-bitartratlösungen bei verschiedenen pH-Werten* (durch Zusatz von NaOH hergestellt) unterrichtet die nachfolgende Tabelle.

c	pH ¹¹	Temp. °C	$[\alpha]_D$	Halbwertszeit ¹²	Enddrehung
6,14	6	21	33,8°	—	33,8° (25 Stdn.)
6,16	7,1	20	34,0°	5 Stdn.	20,4° (24 Stdn.)
6,13	7,5	21	33,6°	1½ Stdn.	20,8° (5½ Stdn.)
6,13	8,6	20	32,6°	10 Min.	21,2° (1 Std.)

¹¹ Die pH-Werte wurden mit Spezial-Indikatorpapier *Merck* bestimmt.

¹² Die Zeit, in welcher der halbe Drehungsabfall erreicht wurde.

Die wäßr. Lösung des Hygrinbitartrats selbst (pH 4) zeigte auch nach 1stünd. Erhitzen unter Rückfluß keine Drehungsänderung.

Versuche mit Cuskygrin.

Cuskygrin-d-bi-dibenzoyltartrat: 1,4 g frisch destilliertes synthetisches Cuskygrin wurden in 5 ml Aceton gelöst und mit der Lösung von 4,7 g d-Dibenzoylweinsäure vom Schmp. 89° in 20 ml Aceton versetzt. Es schied sich sofort ein Öl ab, das nach Kühlen und Kratzen mit dem Glasstab kristallisierte. (Bei langsamem Zusatz der Säure gelingt es auch, sofortige Kristallisation zu erreichen). Nach dem Trocknen im Vakuumexsiccator über H_2SO_4 wurden 5,63 g vom Schmp. 166° (u. Zers.) erhalten. Nach dem Umlösen aus Wasser lag der Schmp. bei 167°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{ON}_2 \cdot 2 \cdot \text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_8$. Ber. C 62,54, H 5,57.

Gef. C 62,59, H 5,66.

Die Mutterlauge wurde auf etwa ein Drittel des Anfangsvolumens eingengt. Da keine weitere Kristallisation erfolgte, wurde die Lösung mit alkohol. Pikrinsäure versetzt und noch 0,035 g Pikrat vom Schmp. 210 bis 211° (Zers.) erhalten. Der Mischschmp. mit Cuskygrindipikrat lag bei der gleichen Temp.

Die Ausbeute an Cuskygrin-d-bi-dibenzoyltartrat betrug 96% d. Th., die an Pikrat 1%.

Pikratfällung aus dem Cuskygrinsalz: 0,41 g des Dibenzoyltartrats wurden in der Hitze in 75 bis 80 ml Äthanol gelöst und mit der Lösung von 0,22 g Pikrinsäure in 7 ml Alkohol versetzt. Nach kurzer Zeit kristallisierten 0,28 g Pikrat, Schmp. 210 bis 211° (Zers.), aus der Mutterlauge noch 0,01 g vom gleichen Schmp. Ausbeute insgesamt 97% d. Th.

Hydrierung: 0,25 g des Dibenzoyltartrats wurden unter Erwärmen in 60 ml Alkohol gelöst und mit 0,2 g PtO_2 hydriert. In 18 Stdn. wurden 20 ml H_2 aufgenommen (ber. Menge für die Reduktion der CO- zur CHOH-Gruppe 6,8 ml, der Mehrverbrauch an H_2 ist auf Hydrierung der Benzolringe zurückzuführen). Die Lösung wurde eingedampft und aus dem Rückstand die Base in Freiheit gesetzt und destilliert. Sie ging bei 10 Torr bei 150 bis 160° Luftbadtemp. einheitlich über und wurde in Methanol mit einer Lösung von 0,13 g Pikrinsäure versetzt. Beim Abkühlen schied sich ein Öl ab, das nach einiger Zeit kristallisierte. 0,16 g Pikrat vom Schmp. 172 bis 176° wurden erhalten. Nach verlustreichem Umlösen aus Methanol stieg der Schmp. auf 182° (u. Zers.), bei mehrmaligem Umkristallisieren stieg er weiter langsam an. Auf die völlige Trennung des Gemisches der beiden Aminoalkohole, die mit kleinen Mengen schwer durchzuführen ist, wurde verzichtet.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. G. Kainz im Mikrolaboratorium des II. Chem. Institutes ausgeführt.