

Die Ergebnisse der Berechnungen sind in der folgenden Tafel 3 zusammengestellt:

Tafel 3.

	$f_1 \times 10^{-6}$	$f_2 \times 10^{-5}$	$d \times 10^{-5}$	$\omega_1$	$\omega_2$	$\omega_3$
I	4.86	3.83	1.125	1078	956	565
II	4.6	3.5	1.1	1050	921	554
III	4.2	3.1	0.8	993	849	487
IV	4.25	2.8	0.65	992	800	446
V	4.25	2.9	0.7	993	817	460
Versuchs-Daten:				1005	822	453

Wie bei Rechnung I ersichtlich, bei welcher die oben angegebenen Konstanten verwendet wurden, sind die Modellfrequenzen zwar etwas höher, geben aber größenordnungsmäßig die Versuchsdaten durchaus schon in guter Näherung wieder. Da die Federkräfte zunächst Fremdmolekülen entnommen waren, war zu erwarten, daß durch geringfügige Änderung dieser Kraftkonstanten eine noch bessere Übereinstimmung zwischen berechneten und experimentellen Frequenzwerten der Versuche zu erreichen war. Das Ergebnis zeigen die Rechnungen II—V. Die Modellrechnungen rechtfertigen also in gewisser Weise die bei unserer Diskussion durchgeführte Betrachtung der Methylgruppe als einheitliche Masse und die oben angegebene Zuordnung der Frequenzen 453, 822, 1005 zu der dreigliedrigen Kette  $M_1.O.M_2$ .

### 147. Ernst Späth und Franz Kittel: Über das Hygrolin.

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]  
(Eingegangen am 28. Juli 1943.)

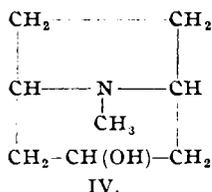
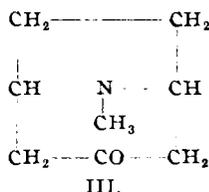
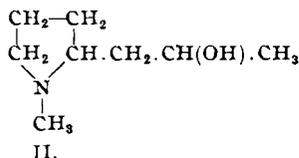
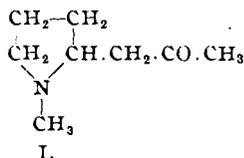
Die Hygrine sind Pyrrolidinalkaloide, welche in den Cocablättern das Cocain begleiten. Sie wurden 1862 im Laboratorium von F. Wöhler in rohem Zustand von W. Lossen<sup>1)</sup> zuerst erhalten und später namentlich von C. Liebermann, R. Willstätter und K. Heß genauer untersucht. Liebermann<sup>2)</sup> isolierte aus den rohen Hygrinbasen das Hygrin,  $C_8H_{15}ON$ , und das Cuskhygrin,  $C_{13}H_{24}ON_2$ . Er erkannte das Hygrin als ein Aminoketon<sup>3)</sup> und erhielt bei der Oxydation dieser Base die Hygrinsäure<sup>4)</sup>,  $C_6H_{11}O_2N$ , die er durch  $CO_2$ -Abspaltung in *N*-Methyl-pyrrolidin überführen konnte. R. Willstätter<sup>5)</sup> faßte die Hygrinsäure als *N*-Methyl-pyrrolidin- $\alpha$ -carbonsäure auf und führte eine Synthese der *d, l*-Hygrinsäure durch, deren *l*-Form von P. Karrer und R. Widmer<sup>6)</sup> durch Oxydation des *N*-Methyl-nicotons dargestellt worden ist. Vor einiger Zeit ist K. Heß<sup>7)</sup> die Synthese des *d, l*-Hygrins gelungen. An den Untersuchungen von R. Willstätter und K. Heß ist beachtenswert, daß diese Autoren synthetische Racemprodukte mit den entsprechenden Derivaten des natürlichen Hygrins vergleichen, das nach C. Liebermann eine deutliche optische Aktivität aufweisen soll. Trotz dieser an sich nicht statthaften Vergleichsweise ist

<sup>1)</sup> A. **121**, 374 [1862].    <sup>2)</sup> B. **22**, 675 [1889].    <sup>3)</sup> B. **26**, 851 [1893].

<sup>4)</sup> B. **24**, 411 [1891].    <sup>5)</sup> A. **326**, 91 [1903].

<sup>6)</sup> Helv. chim. Acta **8**, 364 [1925].    <sup>7)</sup> B. **46**, 4104 [1913].

wegen der großen Ähnlichkeit der Derivate der synthetischen Base von K. Heß mit den entsprechenden Abkömmlingen des natürlichen Alkaloids und wegen der durchgeführten Synthese nie bezweifelt worden, daß dem Hygrin die Formel I zukommt.



Wir haben vor etwa 2 Jahrzehnten in dankenswerterweise von der Chemischen Fabrik F. Hoffmann-La Roche & Co., Basel, Mutterlaugen von der Cocaindarstellung erhalten, die wir auf Hygrine verarbeiteten. Eine bei 12 Torr und 78—82° übergehende Base wurde aufgefangen und vor kürzerer Zeit weiter untersucht. Die beim neuerlichen Destillieren erhaltene Flüssigkeit schied beim Abkühlen Krystalle aus, die nach weiterer Reinigung bei 33—34° schmolzen und einen narkotischen Geruch besaßen. Diese neue Hygrinbase bezeichnen wir mit dem Namen Hygrolin. Sie besitzt die Bruttoformel  $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{ON}$ , ist optisch aktiv und zeigt  $[\alpha]_D^{25} = -63.2^\circ$ . Sie enthält eine alkoholische Hydroxylgruppe und liefert bei der Benzoylierung mit Benzoylchlorid einen Benzylester, der aus der ätherischen Lösung mit 2-proz. wäßriger Salzsäure ausgeschüttelt werden kann. Das Stickstoffatom, das nach der Benzoylierung seine basische Funktion noch besitzt, hat demnach tertiären Charakter, und die Benzoylgruppe muß an das Sauerstoffatom gebunden sein. Die Analysen des Chloroaurates und des Chloroplatinates des Benzoylhygrolins bewiesen, daß die Bruttoformel des Hygrolins zu Recht besteht. Ferner wurde die bei 68° schmelzende 3.5-Dinitro-benzoylverbindung des Hygrolins dargestellt, die gleichfalls basischen Charakter aufwies.

Zur Aufklärung der Konstitution des Hygrolins war die Oxydation dieses Alkaloids mit Chromsäure von Bedeutung. Dabei entstand eine Base, die ein in Alkohol schwer lösliches Pikrat lieferte, während das Pikrat der Ausgangsbase eine nicht gerade charakteristische Verbindung vorstellte. Der Schmelzpunkt des Pikrates der durch Oxydation gebildeten Base lag im Vak.-Röhrchen bei 153—154°. Er war demnach in der Nähe des Schmelzpunktes des Pikrates des Hygrins. C. Liebermann fand für das Hygrin-pikrat den Schmp. 148°, K. Heß 156°. Deutete schon dieses Ergebnis auf eine mögliche Identität, so wurde durch die Gewinnung des Oxims diese Vermutung noch weiter verstärkt. Wir waren nämlich imstande, aus der durch Oxydation des Hygrolins erhaltenen Base ein bei 124—125° schmelzendes Oxim darzustellen, während C. Liebermann für das Oxim des natürlichen Hygrins den Schmp. 116—120° bestimmte und K. Heß für das Oxim der

synthetischen Base 125° ermittelte. Durch die Freundlichkeit des Herrn Kollegen K. Heß wurden uns kleine Mengen von Hygrin-pikrat und natürlichem Hygrin, die beide von C. Liebermann stammten, zur Verfügung gestellt, wofür wir auch an dieser Stelle bestens danken. Der Schmelzpunkt des Pikrates lag nach dem Umlösen aus Äthanol im Vak.-Röhrchen bei 152—153° und im Gemisch mit dem Pikrat der Base, die wir durch Oxydation des Hygrolins erhalten hatten, bei der gleichen Temperatur. Der Schmelzpunkt ist kein ausgesprochener Zersetzungspunkt, sondern die Schmelze erstarrt krystallin und gibt nunmehr einen nur wenig erniedrigten Schmelzpunkt. Ferner stellten wir aus dem natürlichen Hygrin von C. Liebermann das Oxim dar, das im Schmelz- und Mischschmelzpunkt mit dem Oxim der Base völlig übereinstimmte, die durch Oxydation des Hygrolins entstanden war. Auch die Pikrate der Oxime beider Basen waren nach Schmelz- und Mischschmelzpunkt identisch.

Dieser Befund erlaubt den Schluß, daß das Oxydationsprodukt des Hygrolins Hygrin vorstellt. Bei dieser Oxydation wird lediglich die sekundäre alkoholische Hydroxylgruppe des Ausgangsstoffes zur Carbonylgruppe oxydiert und demnach kommt dem Hygrolin die Formel II zu.

Die einzige Schwierigkeit bei der mitgeteilten Untersuchung liegt in der Möglichkeit, daß die verglichenen Stoffe sich nicht von der gleichen optischen Form des Hygrins ableiten. C. Liebermann beschreibt sein Hygrin als eine optisch aktive Verbindung, der allerdings abnorm kleine und ziemlich schwankende Werte der optischen Aktivität zukommen. So fand er  $[\alpha]_D$ :  $-1.3^\circ$  und  $-3.78^\circ$ . Wir haben nun das Oxim des natürlichen Hygrins auf seine optische Aktivität in äthylalkoholischer Lösung geprüft und diesen Stoff inaktiv gefunden. Daher nehmen wir an, daß die Aktivität des natürlichen Hygrins bei der Bestimmung durch C. Liebermann dadurch verursacht war, daß seiner Base eine geringe Menge einer stark drehenden basischen Verbindung, die vielleicht Hygrolin vorstellte, beigemischt war. Man kann daher annehmen, daß das Hygrin entweder optisch inaktiv in der Pflanze gebildet oder daß es wohl zunächst aktiv entstanden, aber racemisiert worden ist. Für die letztere Auffassung spricht entschieden, daß das Hygrolin an und für sich ein beträchtliches Drehungsvermögen zeigt, daß aber das durch Oxydation gebildete Hygrin optisch inaktiv ist. Das Oxim dieser Base zeigte kein Drehungsvermögen. Das bei der Oxydation zweifellos vorerst entstandene optisch aktive Hygrin wurde selbst bei den milden Bedingungen der Reaktion und der Aufarbeitung inaktiv. In diesem Sinne ist die von K. Heß beschriebene Synthese eine künstliche Darstellung des natürlichen Hygrins.

Das Hygrolin ist als 1-Methyl-2-[ $\beta$ -oxy-propyl]-pyrrolidin oder als 1-[*N*-Methyl- $\alpha$ -pyrrolidyl]-propanol-(2) aufzufassen. Dem Hygrin und dem Hygrolin stehen als verwandte Basen das Tropinon (III) und das Tropin (IV) gegenüber, die aus ihnen durch Abspaltung von 2 H-Atomen und Ringschluß in der Pflanze gebildet werden könnten.

### Beschreibung der Versuche.

#### Darstellung und Eigenschaften des Hygrolins.

Zur Gewinnung dieser Base haben wir 3 kg Rückstände von der Cocain-aufarbeitung aus Cocablättern in 5 l Wasser gelöst, mit KOH stark alkalisch

gemacht und mit Äther extrahiert. Die äther. Lösung wurde zur Abtrennung der Basen mehrmals mit verd. Salzsäure behandelt, die wäbr. Flüssigkeiten mit viel KOH versetzt und im schnell laufenden Extraktor mit Äther erschöpfend ausgezogen. Nach dem Abdestillieren des Äthers wurde bei 10 Torr fraktioniert und der bei 75—105° übergehende Anteil gesondert aufgefangen. Eine höhere bei 110—140° siedende Basenfraktion schied nach längerem Stehen Krystalle aus, die sich als identisch mit dem  $\psi$ -Tropin erwiesen. Die bei 75—105° destillierenden Basen wurden nach dem Trocknen mit festem Ätzkali neuerlich fraktioniert, wobei bei 12 Torr und 78—82° 28 g einer farblosen, narkotisch riechenden Flüssigkeit übergingen, die nicht einheitlich war, sondern aus mehreren Komponenten bestand. Diese Rohbase war inzwischen fast 20 Jahre in einem evakuierten Glas eingeschmolzen aufbewahrt worden und wurde nunmehr weiter verarbeitet. Das Produkt hatte sich wohl etwas dunkel gefärbt, war aber im wesentlichen unverändert geblieben. 5 g des Basengemisches wurden in einem Mikrodestillationskolben mit Widmer-Spirale bei 12 Torr fraktioniert und der bei 78—83° übergehende Anteil aufgefangen. Ausb. 3.9 g; ein Teil verblieb im Kölbchen. Dieses Produkt wurde in einem Kugelrohr neuerlich destilliert und in einer Kugel, die an beiden Enden je eine Capillare besaß, im Vak. eingeschmolzen. Die Kugel wurde in festem CO<sub>2</sub> einige Zeit gekühlt, bis Krystallabscheidung erfolgte, und sodann im Eisschrank über Nacht belassen. Nun wurden die Capillaren aufgebrochen und bei einer Außentemp. von etwa 0° unter schwachem Saugen die öligen Anteile von den Krystallen getrennt. Ausb. an diesen Krystallen, die Rohhygrolin vorstellten, 1.68 g. Ein weiterer Anteil konnte durch Darstellung der Pikrate der öligen Basenfraktion erhalten werden. Ein Teil derselben war in Äthanol schwer löslich und wurde abgetrennt. Die alkohol. Lösung wurde mit wäbr. Salzsäure versetzt, der Alkohol im Vak. weggetrieben und die stark alkalisierte Lösung mit Äther ausgezogen. Der Extrakt wurde neuerlich destilliert und die erhaltenen Basen wie vorher in einen krystallisierenden und einen öligen Teil zerlegt. Auf diese Weise wurde noch eine kleine Menge Hygrolin gewonnen. Zur Reinigung wurde das Hygrolin kurze Zeit zwischen Filtrierpapier im Kälteschrank von anhaftenden öligen Bestandteilen abgepreßt und dann aus niedrig siedendem Petroläther umgelöst. Die Ausscheidung des Hygrolins wurde durch starkes Kühlen begünstigt und dadurch wurden größere Verluste vermieden. So erhielten wir Nadeln des reinen Hygrolins, die bei 33—34° schmolzen. Nach erfolgter Sublimation bei 1 Torr und Abschmelzen im Vak. blieb der Schmelzpunkt unverändert. Die erhaltene Base krystallisiert leicht, besitzt einen charakteristischen Geruch, ist in den meisten organischen Lösungsmitteln und auch in Wasser leicht löslich und mit Ätherdämpfen etwas flüchtig.

C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>ON. Ber. C 67.09, H 11.97, N 9.78. Gef. C 66.76, H 12.09, N 9.84.

$[\alpha]_D^{25}$ : —63.2° (in Wasser, c = 11.44). Gold-, Platinsalz und Pikrat des Hygrolins sind nicht gerade sehr charakteristisch und wurden daher nicht rein dargestellt. Eine vorhandene alkohol. Hydroxylgruppe bewiesen wir durch die Gewinnung des Benzoylproduktes und des 3.5-Dinitro-benzoyl-Derivates des Hygrolins.

Benzoyl-Derivat des Hygrolins: 0.04 g Base in 0.2 ccm reinstem wasserfreien Pyridin wurden mit 0.07 ccm Benzoylchlorid versetzt und die Lösung über Nacht stehengelassen. Das mit Äther verdünnte Reaktions-

gemisch wurde zuerst mehrmals mit 5-proz. wäbr. Natronlauge zur Entfernung des überschüss. Säurechlorids ausgeschüttelt. Sodann wurde aus der äther. Lösung durch Behandeln mit 2-proz. Salzsäure die benzoyleerte Base ausgezogen. Die mit  $K_2CO_3$  versetzte salzsaure Lösung wurde sogleich mit Äther ausgeschüttelt, der Äther vertrieben und der Rückstand im Hochvak. destilliert. Bei 0.003 Torr und 105—110° (Luftbad) ging ein farbloses Öl in einer Ausbeute von 0.061 g über, welches das *O*-Benzoyl-Derivat des Hygrolins vorstellte. Ein *N*-Benzoyl-Produkt kann in diesem Öl nicht vorliegen, da es noch basische Eigenschaften hat und aus der äther. Lösung durch Ausziehen mit verd. Salzsäure herausgeholt werden kann. Das *N*-Atom des Hygrolins hat nach diesen Versuchen unbedingt tertiären Charakter.

Chloroaurat des Benzoylhygrolins: 0.041 g der benzoyleerten Base wurden in wenig 2-proz. Salzsäure gelöst und bis zur Beendigung der Fällung mit einer Lösung von  $H AuCl_4$  versetzt. Es erfolgte eine gelbe, ölige Ausscheidung, die nach längerem Stehen krystallisierte. Das Rohprodukt wurde in wenig Äthylalkohol gelöst, die Lösung mit verd. Salzsäure versetzt und nun im Vak. stehengelassen. Als der Hauptteil des Alkohols verdampft war, schieden sich gelbe Krystalle aus, die im Vak.-Röhrchen bei 114—115° schmolzen.

$C_{15}H_{21}O_2N$ .  $H AuCl_4$ . Ber. Au 33.58. Gef. Au 33.52, 33.31.

Chloroplatinat des Benzoylhygrolins: 0.061 g Benzoylhygrolin wurden in 1 ccm 2-proz. Salzsäure gelöst und mit  $PtCl_4$  bis zur Beendigung der gelben Fällung versetzt. Nach 1-stdg. Stehenlassen wurde abgesaugt und mit 2-proz. Salzsäure nachgewaschen. Gelbe Krystalle vom Schmp. 150—152° (unter Zers.).

$(C_{15}H_{21}O_2N)_2 \cdot H_2PtCl_6$ . Ber. Pt 21.58. Gef. Pt 21.34.

[3.5-Dinitro-benzoyl]-hygrolin: 0.035 g Hygrolin in 0.2 ccm Pyridin wurden mit 0.056 g 3.5-Dinitro-benzoylchlorid versetzt und 12 Stdn. stehengelassen. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei der Benzoyleierung, nur wurde das Reaktionsprodukt nicht destilliert, sondern nach Entfernung der leichter flüchtigen Bestandteile im Vak. aus Petroläther, in dem es ziemlich leicht löslich ist, umkrystallisiert. So wurden gelbliche Nadeln vom Vak.-Schmp. 68° erhalten.

$C_{15}H_{19}O_6N_3$ . Ber. C 53.40, H 5.68. Gef. C 53.38, H 5.70.

Auch diese Verbindung läßt sich aus der äther. Lösung mit 2-proz. Salzsäure ausschütteln.

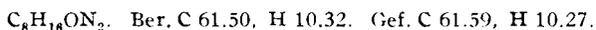
#### Umwandlung des Hygrolins in Hygrin.

0.137 g Hygrolin wurden in 2 ccm Eisessig gelöst, 0.15 ccm einer 33-proz. wäbr.  $CrO_3$ -Lösung (3.3 g  $CrO_3$  mit Wasser auf 10 ccm aufgefüllt) zugefügt und auf dem Wasserbad erwärmt, bis die Lösung rein grün geworden war. Nach weiterem Hinzugeben der gleichen Menge der  $CrO_3$ -Lösung wurde wieder bis zur Grünfärbung erwärmt und hierauf noch  $\frac{1}{2}$  Stde. auf dem Wasserbad belassen. Die mit Wasser verdünnte Lösung wurde unter Kühlung stark alkalisch gemacht, mit NaCl gesättigt und im schnell laufenden Extraktor mit Äther ausgezogen. Die äther. Lösung wurde nicht auf die freie Base verarbeitet, sondern sogleich in das Pikrat übergeführt. Hierzu wurde mit äther. Pikrinsäure-Lösung versetzt, bis keine Fällung mehr auftrat. Der erhaltene gelbe Niederschlag wurde in möglichst wenig heißem Äthylalkohol

gelöst, die Lösung auf 5 ccm eingeeengt und dann krystallisieren gelassen. Das Pikrat wurde nochmals umgelöst und schmolz dann im Vak.-Röhrchen bei 153—154°.

Das Pikrat erwies sich identisch mit dem Hygrinpikrat. Ein von Hrn. Prof. K. Heß zur Verfügung gestelltes von C. Liebermann stammendes Pikrat des natürlichen Hygrins schmolz nach einmaligem Umlösen aus Äthylalkohol im Vak.-Röhrchen bei 152—153° und gab im Gemisch mit dem Pikrat der durch Oxydation des Hygrolins erhaltenen Base keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

Die durch Oxydation des Hygrolins gewonnene Base lieferte ein charakteristisches mit dem Hygrinoxim identisches Oxim. Der Ätherextrakt von der Oxydation von 0.137 g Hygrolin, der in gleicher Weise wie beim vorhergehenden Versuch erhalten worden war, wurde 2-mal mit je 2 ccm 2-proz. Salzsäure ausgeschüttelt und die wäßr. Lösung mit 0.13 g Hydroxylamin-hydrochlorid versetzt. Nun wurde mit KOH neutralisiert, 0.26 g KOH zugefügt und 4 Stdn. unter Rückfluß auf dem Wasserbad erhitzt. Hierauf wurde mit gesättigter Kochsalzlösung versetzt und mit Äther extrahiert. Bereits während der Extraktion schieden sich aus der äther. Lösung Krystalle aus. Der gesamte Auszug wurde in ein Sublimationsröhrchen gebracht und der Rückstand nach dem Vertreiben des Lösungsmittels im Hochvak. destilliert. Bei 1 Torr und 130—140° (Luftbad) ging ein farbloses sogleich erstarrendes Öl über. Ausb. des nicht ganz reinen bei 119—121° schmelzenden Oxims 0.073 g. Aus Äther unter Druck umgelöst und hierauf im Hochvak. sublimiert: Schmp. 124—125°. Optisch inaktiv.



Für das Oxim des natürlichen Hygrins fanden C. Liebermann und O. Kühling den Schmp. 116—120°, während K. Heß 125° angab. Durch die Freundlichkeit des Hrn. Kollegen Heß erhielten wir eine kleine Probe des Liebermannschen Hygrins, das wir in das Oxim überführten. Dieser Stoff schmolz nach dem Umlösen aus Äther und Sublimation im Hochvak. bei 124° und gab im Gemisch mit dem Oxim der durch Oxydation des Hygrolins erhaltenen Base keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Das Oxim zeigte keine optische Aktivität.

Auch die Pikrate der beiden Oxime waren identisch. 0.0078 g Oxim der durch Oxydation des Hygrolins erhaltenen Base und 0.0115 g Pikrinsäure wurden in wenig heißem Äthanol gelöst. Das erhaltene Pikrat schmolz bei 159—160° und gab mit dem Pikrat des Oxims des natürlichen Hygrins keine Schmelzpunktserniedrigung.

#### 148. Ernst Späth und Friedrich Galinovsky: Zur Konstitution des Cytisins (VII. Mitteil. über Cytisin).

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 28. Juli 1943.)

Vor kurzer Zeit wurde in einer Notiz von M. Polonovski und H. Lecoq<sup>1)</sup> sowie in einer Experimentalarbeit von H. Lecoq<sup>2)</sup> zur Frage des Aufbaues des Cytisins Stellung genommen. Wir haben vor mehreren Jahren<sup>3)</sup> durch

<sup>1)</sup> Compt. rend. Acad. Sciences **214**, 912 [1942].

<sup>2)</sup> Bull. Soc. chim. France [5] **10**, 153 [1943].

<sup>3)</sup> B. **65**, 1526 [1932].