

## Neuere Ergebnisse über die Raumstruktur der Tropanalkaloide

Von G. FODOR, Szeged<sup>1</sup>

### Einleitung

Die ausgeprägten und mannigfältigen physiologischen Wirkungen (mydriatische, anästhetische, zentralnervöse usw.) der Alkaloide der *Convolvulaceae*, *Solanaceae*, *Dioscoraceae* und *Erythroxylaceae* erweckten schon früh reges Interesse für ihre chemische Konstitution. Die ersten Untersuchungen dieser Art stammten, angefangen um 1830, von LIEBIG, WÖHLER, LOSSEN, LADENBURG, EINHORN u.a. Die endgültige Aufklärung ihrer Konstitution ist jedoch den Arbeiten RICHARD WILLSTÄTTERS zu verdanken<sup>2</sup>. Die Konstitutionsermittlung der den meisten Tropanalkaloiden zugrunde liegenden Alkaminkomponenten Tropin und  $\psi$ -Tropin<sup>3</sup> wie auch des Kokains<sup>4</sup> wurde 1923 durch die Totalsynthesen dieser wichtigen Verbindungen gekrönt. Gleichzeitig erfolgte<sup>5</sup> auch die Konstitutionsaufklärung des Scopolamins durch KING, HESSE, SCHMIDT und WILLSTÄTTER<sup>6</sup>. Abgesehen von der Struktur des Valeloidins<sup>7</sup>, des Poroidins und der konstitutionsbeweisen- den Synthese des Teloidins<sup>8</sup> waren die Konstitutionsformeln der wichtigsten Tropanverbindungen demnach schon 1924 bekannt<sup>5</sup>, ohne dass indessen die Raumstruktur dieser interessanten Körperklasse vollständig aufgeklärt wurde. Dies war dem Mangel sowohl an entsprechenden Arbeitsmethoden als auch an stereochemischen Regeln deduktiver Art zuzuschreiben, obwohl die Beobachtung der optischen Aktivität zahlreicher Tropanalkaloide die Frage nach der räumlichen Anordnung in diesen Wirkstoffen schon früh aufwarf.

### Frühere Untersuchungen

Das *nor*-Tropan stellt als Ringsystem das 1-Monoaza-[2,3,1]-bicyclooctan dar; es sei darauf hingewiesen,

dass die äusserst stabilen destillierbaren Zersetzungspprodukte zahlreicher Polysaccharide und  $\beta$ -Glykoside, die 1,6-Anhydro-hexopyranoside vom Typ des Laevoglucosans, morphologisch dasselbe Ringsystem, das Dixa-bicyclo-[2,3,1]-octan, enthalten. Obwohl der Fünfring in diesem Brückensystem verzerrt sein muss, zeigen diese bizyklischen Verbindungen eine außergewöhnliche Stabilität (Abb. 1). Die natürlichen Tropan-

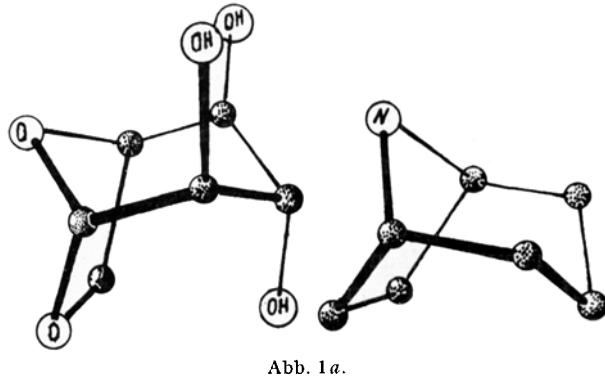


Abb. 1a. Laevoglucosan      nor-Tropan

alkaloide enthalten jeweils veresterte, seltener epoxylierte oder freie alkoholische Hydroxylgruppen, die Egonine ausserdem eine Carboxylgruppe, die in den Kokainen mit Methanol verestert ist. Der Stickstoff ist in den meisten Fällen tertiar, manchmal aber auch sekundär.

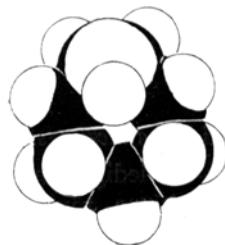


Abb. 1b. *nor*-Tropan aus Kalotten nach STUART-BRIGLEB.

Da eine 3-ständige Hydroxylgruppe in die Symmetrieebene des Ringes fällt, so kommen zwei *cis-trans*-isomere, optisch inaktive Alkohole, wie Tropin und  $\psi$ -Tropin, zustande, deren Verhältnis zueinander schon WILLSTÄTTER<sup>1</sup> festgestellt hat. Das 3,6,7-Trioxotropan, die Alkaminkomponente des Meteloidins, stellt ebenfalls ein symmetrisches Gebilde dar.

<sup>1</sup> R. WILLSTÄTTER, Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 393, 936, 939 (1896).  
– R. WILLSTÄTTER und F. IGLAUER, Ber. dtsch. chem. Ges. 33, 1170 (1900).

<sup>2</sup> Institut für organische Chemie, Universität Szeged.

<sup>3</sup> R. ROBINSON, Willstätter Memorial Lecture, London, 6. November 1952; J. Chem. Soc. 1953, 999.

<sup>4</sup> R. WILLSTÄTTER, Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 393, 936, 939 (1896). – R. WILLSTÄTTER und F. IGLAUER, Ber. dtsch. chem. Ges. 33, 1170 (1900).

<sup>5</sup> R. WILLSTÄTTER und A. BODE, Ber. dtsch. chem. Ges. 33, 416 (1900); Liebigs Ann. Chem. 326, 46 (1902). – R. WILLSTÄTTER und M. BOMMER, Liebigs Ann. Chem. 422, 18 (1921).

<sup>6</sup> R. H. F. MANSKE und H. L. HOLMES, *The Alkaloids*, I. Band (Academic Press, New York 1950), S. 271–369.

<sup>7</sup> R. ROBINSON, J. Chem. Soc. 111, 876 (1917).

<sup>8</sup> Wm. M. MITCHELL und B. H. TRAUTNER, J. Chem. Soc. 1330 (1947).

<sup>9</sup> CL. SCHÖPF, H. ARNOLD, Angew. Chem. 50, 783 und 803, Fussnote (1937).

Eines der zentralen Probleme der Stereochemie besteht in der Bestimmung der gegenseitigen Lage zweier oder mehrerer Atomgruppen im selben Molekül. In den Tropanalkaloiden blieb zum Beispiel die Lage der funktionellen Gruppen (OH, COOH usw.) zum Ringstickstoffatom und zueinander bis vor kurzem unbekannt<sup>1</sup>. Zum Beispiel wusste man schon, dass sich Tropin durch Natriumamylat in das stereoisomere Pseudotropin verwandeln lässt, wobei sich nur die Lage der 3-ständigen Hydroxylgruppe ändert; es blieb jedoch unbekannt, in welchem von beiden Stoffen die OH-Gruppe dem Stickstoff benachbart ist. Die Umwandlung des Ecgonins durch Kalilauge in  $\psi$ -Ecgonin veranlasste WILLSTÄTTER, ein ähnliches Isomerieverhältnis wie von Tropin zu  $\psi$ -Tropin anzunehmen, ohne aber die räumliche Lage der OH- oder COOH-Gruppe dieser Stoffe angeben zu können. 1941 gelang es MITCHELL, durch oxydative Abbau des Valeroidins (Isovaleroyl-3,6-dioxytropan) eine Verbindung zu isolieren<sup>2</sup>, deren Analysendaten der Struktur eines zyklischen Urethans entsprachen; hiedurch ist die räumliche Nähe der freien OH-Gruppe zum Ring-N-Atom bewiesen, ohne aber daraus auf die C-3- oder C-6-Stellung dieser Funktion schließen zu können. Die Totalsynthese des Teloidins (3,6,7-Trioxytropan) aus Mesoweinsäuredialdehyd<sup>3</sup> legte die cis-Lage der beiden an C-6 und C-7 haftenden OH-Gruppen zueinander fest, ihre Stellung zum Stickstoff blieb jedoch mangels entsprechender Methoden unbestimmt.

In Kenntnis obiger Teilergebnisse wurde in unserem Institut<sup>4</sup> die Bestimmung der Konfiguration der wichtigsten Tropanalkaloide vorgenommen. Dies schien uns nicht bloss aus stereochemischen Gründen wünschenswert, sondern auch weil die sterische Lage der Hydroxylgruppen am Tropanring die physiologische Wirkung in wesentlichem Masse beeinflusst. Die Kenntnis der reellen, räumlichen Molekularstruktur würde folglich zum besseren Verständnis der Bindung und Wirkungsweise der einzelnen Wirkstoffe an den verschiedenen Rezeptoren beitragen.

#### Die Acylwanderungsmethode

Die am meisten befriedigenden Feststellungen bezüglich der gegenseitigen räumlichen Lage zweier Atomgruppen im selben Molekül stammen aus Ringschlussreaktionen. Derartige stereospezifische Umwandlungen verlaufen positiv bei cis- und negativ bei trans-ständigen Gruppen. Diese klassische Methode konnte unlängst von uns durch die Anwendung der Acylwanderungsreaktionen ergänzt und weiterentwickelt werden. Als Zwischenprodukte in dem schon seit

Jahrzehnten bekannten Vorgang<sup>1</sup> wurden früher Ringe vom Oxazolin-<sup>1</sup> bzw.  $\mu$ -Oxy-oxazolidin-Typ<sup>2</sup> vermutet. Falls nun das Zwischenprodukt der Reaktion tatsächlich ringförmig ist – sei es ein «transition state» oder ein Verbindungsindividuum –, so ist seine Bildung durch die sterische Anordnung der beiden funktionellen Gruppen (NH und OH) bedingt. Diese vorübergehende Brückenbildung zwischen NH- und OH-Gruppen im selben Molekül stellt folglich eine neue Möglichkeit zum Beweis ihrer cis-Stellung dar; erfolgt die Acylwanderung nicht, so ist das ein Hinweis auf trans-Stellung. Die Richtigkeit dieser Annahme konnte an Hand von epimeren Aminoalkoholen verschiedenster Kohlenstoffskelette überprüft und zur allgemeinen Methode der Konfigurationsbestimmungen entwickelt werden<sup>3</sup>. Auf diese Weise liess sich die Raumstruktur (Konstellation) von Ephedrin und  $\psi$ -Ephedrin<sup>4</sup>, Chloromycetin<sup>5</sup>, die Konfiguration der epimeren 2-Aminocyclanole<sup>6</sup>, Inosamine<sup>7</sup>, 2-Amino-borneole<sup>8</sup>, neuestens auch von Amino-desoxy-zucker<sup>9</sup>, und die der epimeren 2-Amino-3-tetralinole<sup>10</sup> feststellen.

Für die Zwischenprodukte wird in allen Fällen die Struktur von Orthosäure-ester-amiden (II; X = H) angenommen; dafür spricht einerseits die Laugelöslichkeit von O-Benzoyl-2-amino-cyclohexanol-Base und darauffolgende Ausscheidung des N-Benzoyl-Derivates<sup>6</sup>, anderseits die Synthese eines Modells dieser Art<sup>10</sup> aus dl-trans-3,4-Dimethyl-5-phenyl-2-oxazolidon (IV) mit Phenylmagnesiumbromid; das gemischte Mg-Salz II (X = MgBr) verhielt sich so, wie man es von den Zwischenprodukten der Acylwanderung erwarten musste: mit Säure lieferte es O-Acyl-, mit Lauge N-Acyl-Derivate (Abb. 2).

#### Die Konfiguration von Tropin und $\psi$ -Tropin

Die Bestimmung der Lage der OH-Gruppe im Epimerenpaar Tropin und  $\psi$ -Tropin wurde lange Zeit durch Ringschlussreaktionen und durch Ausmessung verschiedener physikalischer Daten vergeblich gesucht. Die grössere Verseifungsgeschwindigkeit der  $\psi$ -Tropinester im Vergleich zu derjenigen der Tropinester ver-

<sup>1</sup> M. BERGMANN und H. BRAND, Ber. dtsch. chem. Ges. 56, 1280 (1923).

<sup>2</sup> A. P. PHILLIPS und R. BALZLY, J. Amer. Chem. Soc. 69, 128 (1947).

<sup>3</sup> G. FODOR und J. KISS, Nature 163, 287 (1949); 164, 917 (1949); J. Org. Chem. 14, 337 (1949).

<sup>4</sup> G. FODOR, J. KISS und I. SALLAY, Nature 167, 690 (1951); J. Chem. Soc. 1858 (1951).

<sup>5</sup> G. FODOR und J. KISS, J. Amer. Chem. Soc. 72, 3495 (1950); Acta Chim. Acad. Sci. Hungar. 1, 136 (1951); Research 4, 339 (1951); J. Chem. Soc. 1952, 1589.

<sup>6</sup> G. E. McCASLAND, J. Amer. Chem. Soc. 73, 9295 (1951).  
<sup>7</sup> E. E. VAN TAMELEN und Mitarbeiter, J. Amer. Chem. Soc. 75, 1297 (1953).

<sup>8</sup> G. FODOR und L. ÖTVÖS, Acta Chim. Acad. Sci. Hungar. 5, 205 (1954).

<sup>9</sup> J. KISS und J. KÓBOR, Vegyipari Kut. Int. Közl. 4, 293 (1954); Acta Chim. Acad. Sci. Hungar. (im Druck).

<sup>10</sup> Vortrag von G. FODOR an der Winterversammlung der Schweiz. chem. Ges. in Zürich, 28. Febr. 1954, Chimia 8, 179 (1954).

<sup>1</sup> R. WILLSTÄTTER und A. BODE, Ber. dtsch. chem. Ges. 33, 416 (1900); Liebigs Ann. Chem. 326, 46 (1902). – R. WILLSTÄTTER und M. BOMMER, Liebigs Ann. Chem. 422, 18 (1921).

<sup>2</sup> W. M. MITCHELL und B. H. TRAUTNER, J. Chem. Soc. 1330 (1947).

<sup>3</sup> CL. SCHÖPF und H. ARNOLD, Liebigs Ann. Chem. 558, 109 (1947).

<sup>4</sup> Institut für organische Chemie, Universität Szeged.

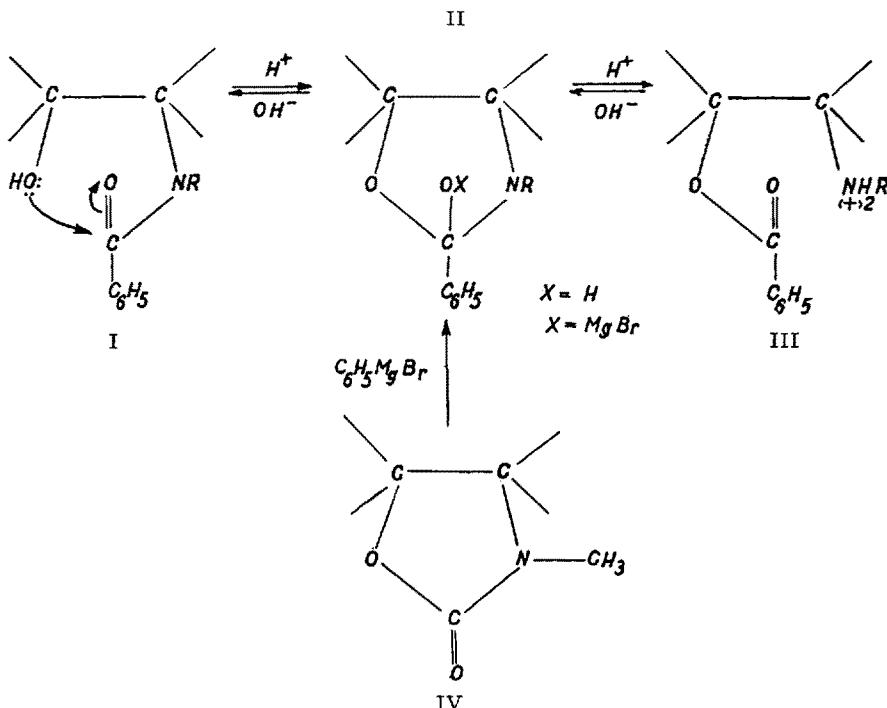


Abb. 2.

anlasste SIXMA und Mitarbeiter<sup>1</sup> – unter Voraussetzung der Wannenform des Piperidinringes im Tropin – für Tropin die *cis*- und für  $\psi$ -Tropin die *trans*-Form anzunehmen. Unter der gleichen Voraussetzung wurden bei der Anwendung der Konformationsanalyse auf die Reduktionsvorgänge von Tropinon zu Tropin (durch Druckhydrieren<sup>2</sup>) und zu  $\psi$ -Tropin (durch «chemische» Methoden<sup>3</sup>) die gleichen unrichtigen Konfigurationen angenommen<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> F. L. J. SIXMA, S. M. SIEGMANN und H. C. BEYERMANN, Proc. Acad. Amsterdam [B] 54, 452 (1951).

<sup>2</sup> L. C. KEAGLE und W. H. HARTUNG, J. Amer. Chem. Soc. 68, 1608 (1946).

<sup>3</sup> R. WILLSTÄTTER, Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 893, 936, 939 (1896).  
– R. WILLSTÄTTER und F. IGLAUER, Ber. dtsch. chem. Ges. 33, 1170 (1900).

<sup>4</sup> N. L. PADDOCK, Chem. and Ind. 1953, 63.

Um diese Unsicherheiten zu umgehen, haben wir die an 2-Aminoalkoholen bewährte Acylwanderungsme thode auch auf die hier vorliegenden 3-Aminoalkohole angewandt. Sie lieferte uns an Hand der N-Acyl-nortropine im September 1951 den sicheren Beweis<sup>1</sup> sowohl für die *syn*-Stellung der OH-Gruppe zum Ring-N im  $\psi$ -nor-Tropin und seiner sämtlichen N-methylierten und O-acylierten natürlichen Abkömmlinge, wie zum Beispiel Tropakokain und Tigloidin, als auch für die *anti*-ständige Sauerstofffunktion der (*nor*)-Tropinester Atropin, Hyoscyamin (Abb. 4), Convolamin,

<sup>1</sup> G. FODOR, Vortrag J.-Versamml. ungar. Ges. Physiol. Debrecen, 6. Sept. 1951; Acta Physiol. Acad. Sci. Hungar. 3, 27 (1953); Vortrag akad. Festwoche, 11. Dez. 1951, Budapest, Sitz.-Ber. Chem. Klasse Ungar. Akad. Wiss. 2, 43 (1952). – G. FODOR und K. NÁDOR, Nature 169, 462 (März 1952); J. Chem. Soc. 1953, 724.

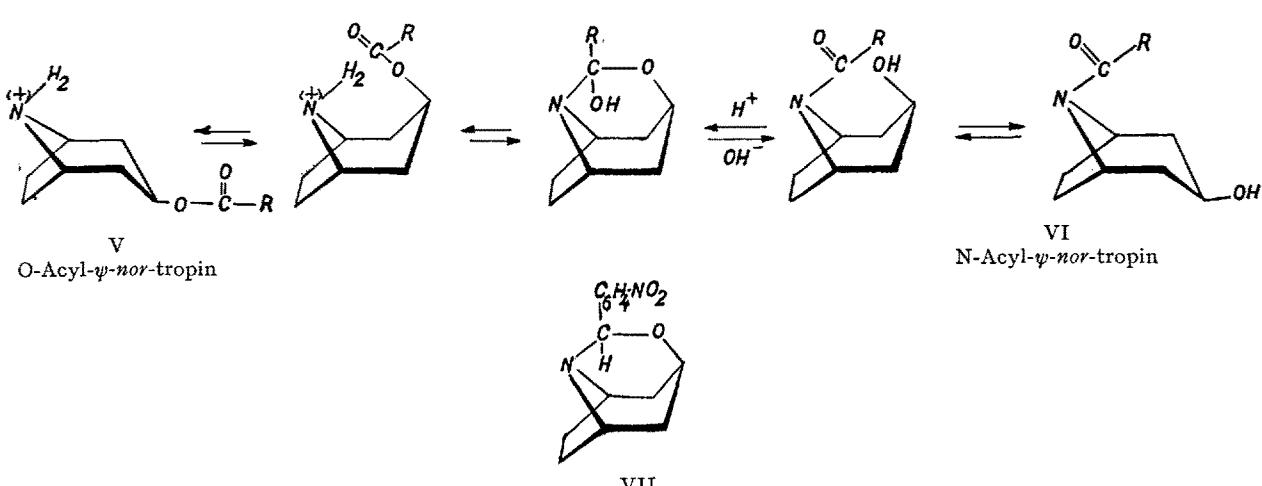


Abb. 3.

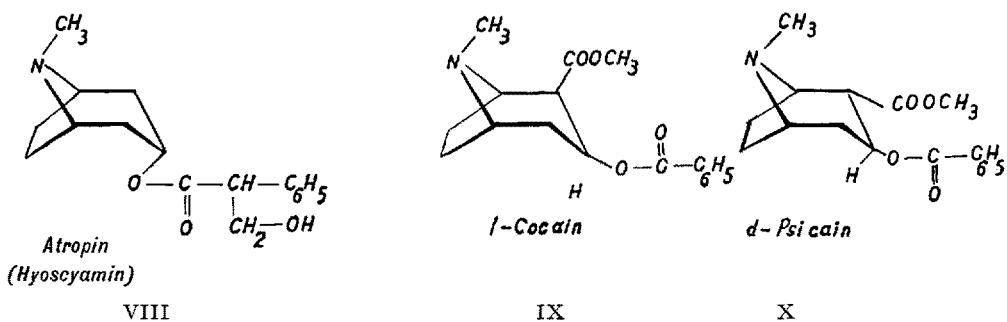


Abb. 4.

Convolvin, Poroidin und Isoporoidin. Die Anwendung derselben Arbeitsweise wurde mit den gleichen Ergebnissen später von FIESER und NICKON publiziert<sup>1</sup>. Ein stabileres Überbrücken der OH- und NH-Gruppen im  $\psi$ -nor-Tropin als in den acylwanderungsintermediären  $\mu$ -Oxy-1,3-oxazin-Derivaten verwirklichten HARDEGGER und OTT<sup>2</sup> in der Form eines  $\mu$ -p-Nitrophenyl-1,3-oxazidins (VII) mittels p-Nitro-benzaldehyds. Sie liefern dadurch eine endgültige Unterstützung der oben angegebenen Raumstrukturen (Abb. 3). Die Messungen der Dipolmomente<sup>3</sup>, Infrarotspektren<sup>4</sup> und  $\rho_k$ -Werte<sup>5</sup> der 3-epimeren Tropanole sind im vollen Einklang mit den vorangehenden, auf chemischem Wege erreichten Ergebnissen.

Zur Nomenklatur der substituierten Tropane modifizierten wir im Einverständnis mit der Redaktion des J. Chem. Soc.<sup>6</sup> die bei Steroiden ausgebildete  $\alpha$ , $\beta$ -Konvention: die zur Brücke cis-ständigen Substituenten werden als  $\beta$ , die trans-ständigen als  $\alpha$  bezeichnet.

#### Die Konstellation des Piperidinringes im Tropan

Es bleibt nun noch die Betrachtung der Konstellation des Piperidinringes, das heißt der tatsächlichen Morphologie des Tropansystems, übrig. Die Brückebildung zwischen N und O (sowohl während der Acylwanderung als auch bei der Oxazinbildung VII) kann offenbar nur in der Wannenform erfolgen. Anderseits muss man bei der Betrachtung der Reduktionsvorgänge von Tropinon die Sesselform (VI, VIII) annehmen, wie sie auch in den entsprechenden flexiblen carbozyklischen Sechsringen und beim Piperidin<sup>7</sup> bevorzugt ist: bei Einwirkung von komplexen Metallhydriden ist hiebei die Ausbildung einer äquatorialen,

syn-ständigen OH-Gruppe, bei der katalytischen Hydrierung hingegen die einer axialen, anti-ständigen OH-Gruppe zu erwarten, was mit den Versuchsergebnissen (siehe oben) übereinstimmt<sup>1</sup>. Auch die beobachteten Unterschiede in den Bildungs- und Verseifungsgeschwindigkeiten von Tropin- und  $\psi$ -Tropinestern lassen sich mit Annahme der Sesselform deuten.

Wir glauben, dass dieser Widerspruch nur scheinbar ist, indem das Tropansystem prinzipiell mit gleichem Recht als ein durch eine Äthylenbrücke verzerrtes Piperidin- oder als ein durch eine N-CH<sub>3</sub>-Brücke fixiertes Cycloheptan betrachtet werden darf. Die Sessel-form des Piperidinringes ist zugleich die Wannenform des Cycloheptanringes.

Keine der beiden Formen kann folglich soweit bevorzugt sein, wie es bei unüberbrückten Cycloheptan- oder Piperidinringen der Fall ist; sie werden demgemäß ein im dynamischen Gleichgewicht stehendes System darstellen. Es wäre von Interesse, die Höhe der Energieschwelle zwischen den beiden Formen experimentell zu ermitteln. Wir hoffen, durch laufende Messungen der Geschwindigkeit der Acylwanderungsreaktion N → O in N-Acyl- $\psi$ -nor-tropinen bei verschiedenen Temperaturen die Aktivierungsenergie des Vorganges und hieraus den Energiebedarf der Konstellationsänderung berechnen zu können.

#### Die Konfiguration der Kokaine

Von den vier möglichen Racematen von 2-Carboxy-3-tropanol sind drei [( $\pm$ ) Ecgonin, ( $\pm$ )  $\psi$ -Ecgonin und ein Drittes] von WILLSTÄTTER und Mitarbeitern<sup>2</sup> synthetisch dargestellt und die zwei ersten sogar in Antipoden zerlegt worden. (-)-Ecgonin und (+)- $\psi$ -Ecgonin sind Diastereomer. Die Konfigurationsbestimmung in diesem System mit zwei Substituenten ist wesentlich verwickelter als beim einfacher gebauten 3-Tropanol (Abb. 5).

Die 1951 begonnenen Untersuchungen wurden in drei logischen Schritten durchgeführt. Erstens sollte

<sup>1</sup> A. NICKON und L. F. FIESER, J. Amer. Chem. Soc. 74, 5566 (November 1952).

<sup>2</sup> E. HARDEGGER und H. OTT, Helv. chim. Acta 36, 1186 (1953).

<sup>3</sup> G. R. CLEMO und K. H. JACK, Chem. and Ind. 1953, 195.

<sup>4</sup> B. L. ZENITZ et al., J. Amer. Chem. Soc. 74, 5564 (November 1952).

<sup>5</sup> P. F. SMITH und W. H. HARTUNG, J. Amer. Chem. Soc. 75, 3859 (1953); vgl. hingegen T. A. GEISSMANN und Mitarbeiter, J. Amer. Chem. Soc. 76, 4182 (1954).

<sup>6</sup> G. FODOR und K. NÁDOR, J. Chem. Soc. 1953, 724.

<sup>7</sup> G. FODOR und J. LESTYÁN, Magy. Kém. Foly. 59, 245 (1953).

<sup>1</sup> M. B. SPARKE, Chem. and Ind. 1953, 749.

<sup>2</sup> Bezüglich Einzelheiten siehe die ausführliche Monographie von R. H. F. MANSKE und H. L. HOLMES, *The Alkaloids*, I. Band (Academic Press, New York 1950), S. 271-369.

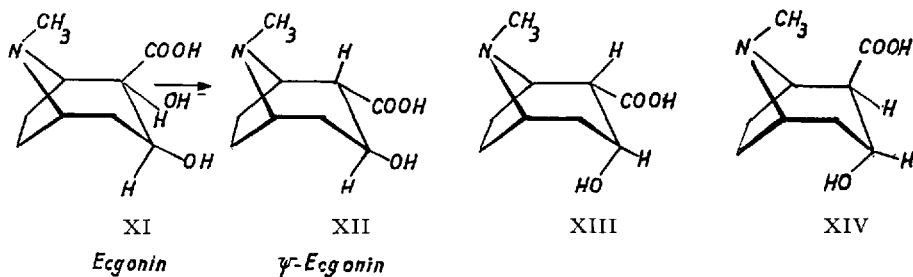


Abb. 5.

die gegenseitige Lage der OH- und COOH-Gruppen in Ecgonin und  $\psi$ -Ecgonin bestimmt werden; zweitens war die *syn*- oder *anti*-Stellung zur Brücke für die OH-Gruppe an C-3 u.a. mit Hilfe der beim Tropin erprobten Methoden zu beweisen; und drittens sollte zur Bestätigung die räumliche Lage der Carboxylgruppen zum Ringstickstoff untersucht werden.

Die  $\beta$ -Oxycarbonsäuren Ecgonin (XI) und  $\psi$ -Ecgonin (XII) führten wir durch den Curtiusschen Abbau in zwei stereoisomere 2-Benzamido-3-tropanole über, die darauf der N  $\rightarrow$  O-Acylwanderungsreaktion unterworfen wurden. Beim Ecgoninderivat verlief diese positiv (XV  $\rightarrow$  XVI), bei der epimeren Form aber blieb sie aus<sup>1</sup>. Da der Curtiussche Abbau allgemein nicht von Waldenscher Umkehrung begleitet ist<sup>2</sup>, so liess sich daraus für Ecgonin die *cis*-Lage, für  $\psi$ -Ecgonin die *trans*-Stellung der benachbarten funktionellen Gruppen OH und COOH erschliessen. Die Acylwanderungsmethode konnte damit zugleich auf die indirekte Konfigurationsermittlung von  $\beta$ -Oxycarbonsäuren ausgedehnt werden.

Zur Bestätigung wurden andere stereospezifische Reaktionen durchgeführt. Ecgoninol (XVII), das LiAlH<sub>4</sub>-Reduktionsprodukt von Kokain, lieferte mit Benzaldehyd ein zyklisches Benzyliden-acetal XVIII, während beim entsprechenden 1,3-Diol aus  $\psi$ -Ecgonin unter gleichen Umständen keine Ringbildung erfolgte<sup>1</sup>. Den entscheidenden dritten Beweis lieferte der spontane Ringschluss des 2-Chlormethyl-3-tropanols (XIX, aus Kokain) zum Hydrochlorid eines Vierringäthers<sup>3</sup> XX. Letzterer konnte – den Epoxyden ähnlich – sowohl durch H<sup>+</sup>- wie auch OH-Ionen gespalten werden<sup>4</sup> (Abb. 6). Die Verknüpfung eines Sechsringes mit einem Vierring kann ausschliesslich bei *cis*-Stellung der beiden Substituenten erfolgen.

<sup>1</sup> G. FODOR, Vortrag akad. Festwoche, 11. Dez. 1951, Budapest, Sitz.-Ber. Chem. Klasse Ungar. Akad. Wiss. 2, 43 (1952); Nature 170, 278 (September 1952). – G. FODOR und Ö. KOVÁCS, J. Chem. Soc. 1953, 724.

<sup>2</sup> E. R. ALEXANDER, *Principles of Ionic Organic Reactions* (Chapman & Hall, London 1950), S. 118. Einzig im Fall des Abbaues der *trans*-Hexahydro-1,3-phthalsäure konnten A. SKITA und R. RÖSSLER eine Inversion beobachten: Ber. dtsch. chem. Ges. 72, 461 (1939).

<sup>3</sup> Die I.R.-spektroskopische Untersuchung dieser Substanz lieferte dank Herrn Dr. P. ZOLLER (Universität Basel) den Beweis für diese Struktur.

<sup>4</sup> Vortrag von G. FODOR an der Winterversammlung der Schweiz. chem. Ges. in Zürich, 28. Febr. 1954, Chimia 8, 179 (1954). – G. FODOR, Ö. KOVÁCS und I. WEISZ, Nature 174, 131 (1954); Helv. chim. Acta 37, 892 (1954).

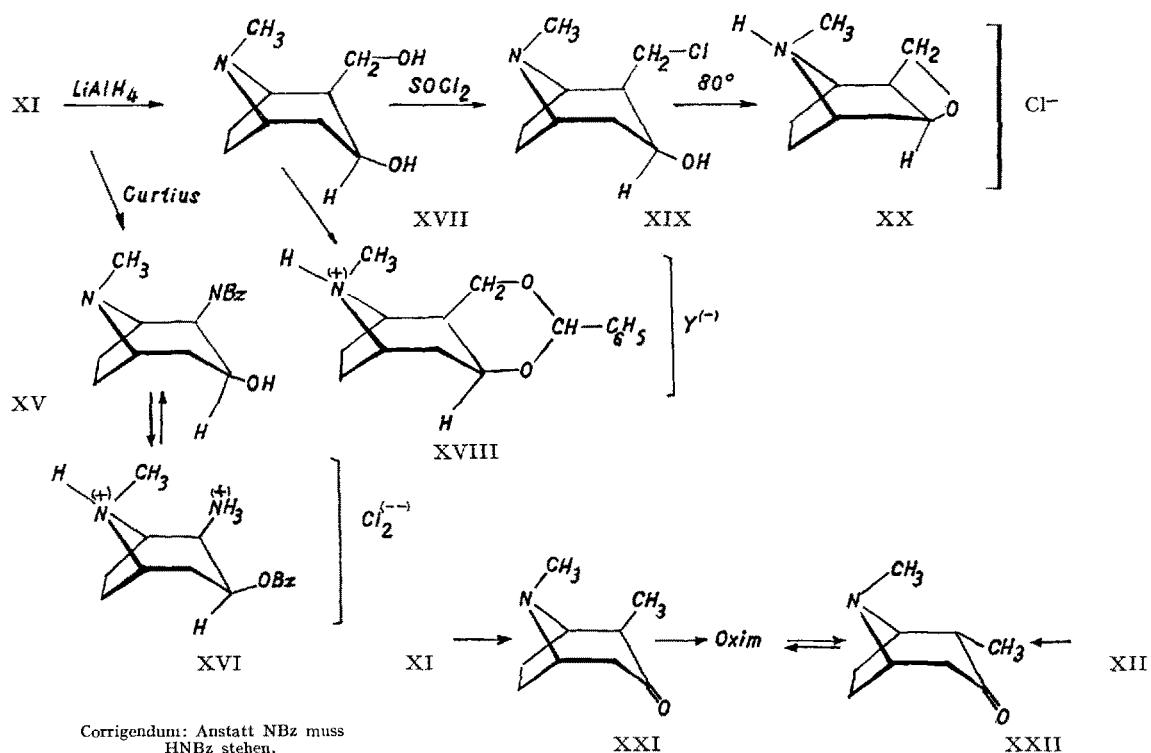
Für den Konfigurationsbeweis der dritten racemischen Form des Ecgonins sind ähnliche Untersuchungen bereits im Gange. Diese Verbindung ist, wie bereits WILLSTÄTTER beobachtete, äusserst leicht zu dehydratisieren; man darf nach allgemeinem Prinzip daher annehmen<sup>1</sup>, dass H an C-2 und OH an C-3 *trans*-ständig sind, woraus *cis*-Stellung von OH und COOH folgt. Seitdem gelang es, vom (XX) Vierringäther ausgehend die zwei bisher unbekannten Epimeren des Ecgoninols stereospezifisch darzustellen (1. Dezember 1954).

Die zweite Aufgabe bestand darin, die Lage der OH-Gruppen von Ecgonin und  $\psi$ -Ecgonin zum Ringstickstoff zu bestimmen. Bei dem aus  $\psi$ -Ecgonin (XII) erhältlichen N-Acetyl-nor- $\psi$ -ecgonin-äthylester verlief die N  $\rightarrow$  O-Acylwanderung leicht und reversibel. An der *syn*-( $\beta$ )-Stellung dieser Gruppe im  $\psi$ -Ecgonin war danach nicht zu zweifeln; damit war die volle Konfiguration des  $\psi$ -Ecgonins schon Ende 1951 sichergestellt<sup>1</sup>. Den aus Kokain (IX) erhaltenen N-Acetyl-nor-ecgonin-äthylester konnte man dagegen durch Einwirkung dioxanischen Chlorwasserstoffs nicht in ein Aminoestersalz überführen. Dieses negative Ergebnis führte uns zuerst zur Annahme, dass die OH-Gruppe im Ecgonin<sup>1</sup> (und auch im Kokain) *anti*-( $\alpha$ )-ständig ist. 1952/53 wurde diese Feststellung überprüft<sup>2</sup>, indem die COOH-Gruppen in beiden Epimeren in CH<sub>3</sub> umgewandelt und die OH-Gruppen zu Oxogruppen dehydriert wurden. Wir erhielten nun *zwei verschiedene* Ketone (XXI, XXII), die aber in alkalischer Medium das gleiche Oxim lieferten<sup>3</sup> (Abb. 6). Bei der Spaltung desselben entstand jedoch allein das Keton XXII aus dem  $\psi$ -Ecgoninderivat, folglich erlitt das Keton XXI aus Ecgonin beim Oximieren eine Inversion am zur Oxogruppe  $\alpha$ -ständigen C-Atom. Demnach unterscheiden sich sowohl die 2-Methyl-3-tropanole wie auch ihre «Vorgänger», Kokain und  $\psi$ -Kokain, bloss am Asymmetriezentrum C-2 und nicht, wie WILLSTÄTTER

<sup>1</sup> G. FODOR, Vortrag akad. Festwoche, 11. Dez. 1951, Budapest, Sitz.-Ber. Chem. Klasse Ungar. Akad. Wissenschaft. 2, 43 (1952); Nature 170, 278 (1952). – G. FODOR und Ö. KOVÁCS, J. Chem. Soc. 1953, 724.

<sup>2</sup> Eine briefliche Diskussion dieser Frage erfolgte mit Prof. W. HÜCKEL (Tübingen) und Dr. G. STORK (Harvard).

<sup>3</sup> Vortrag von G. FODOR an der Winterversammlung der Schweiz. chem. Ges. in Zürich, 28. Febr. 1954, Chimia 8, 179 (1954). – G. FODOR, Ö. KOVÁCS und I. WEISZ, Nature 174, 131 (1954); Helv. chim. Acta 37, 892 (April 1954).



vermutete<sup>1</sup> und wir selbst auch früher annahmen, in der Lage der am C-3 haftenden OH-Gruppe.

Anderseits konnten wir die epimeren 2-Methyl-3-tropanole durch die v. Braunsche Reaktion zu den 2-Methyl-nor-tropanolen abbauen; beide lieferten mittels p-Nitrobenzaldehyd – nach der von HARDEGGER am nor- $\psi$ -Tropin erprobten Methode<sup>2</sup> –  $\mu$ -Aryl-1,3-oxazinderivate (XXIII, XXIV) zwischen NH und 3-ständiger OH-Gruppe, was die *syn*-( $\beta$ )-Stellung von OH sowohl im Kokain (IX) als auch im  $\psi$ -Kokain beweist.

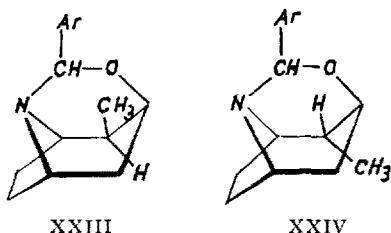


Abb. 7.

Unabhängig von diesen Versuchen untersuchte FINDLAY<sup>3</sup> durch Anwendung der Acylwanderungsmethode die Konfiguration der OH-Gruppe an C-3 im O-Benzoyl-nor-ecgonin. In diesem Modell verlief die O  $\rightarrow$  N-Acylwanderung zwar nicht augenblicklich, aber doch in ausreichendem Masse. Es gelang uns auch,

die umgekehrte Umlagerung von N-Benzoyl-nor-ecgonin zum Hydrochlorid des O-Benzoylderivates hervorzurufen<sup>1</sup>, doch erst unter ungewohnt energischen Versuchsbedingungen.

Das Ausbleiben der N  $\rightarrow$  O-Acylwanderung beim N-Acetyl-nor-ecgonin-äthylester und die Verzögerung der Wanderung beim O-Benzoyl- und N-Benzoyl-nor-ecgonin ist dem abschirmenden Effekt einer intramolekularen H-Brücke zwischen beiden *cis*-ständigen funktionellen Gruppen (OH, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> bzw. COOH) zuzuschreiben. Die Anwesenheit derselben konnte FINDLAY beim N-Benzoyl-nor-ecgonin im Infrarotspektrum nachweisen<sup>2</sup>.

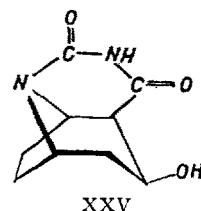


Abb. 8.

Die Kombination dieser Resultate liefert die vollständigen Konfigurationsformeln von Kokain als 2- $\beta$ -Carbomethoxy-3- $\beta$ -benzoyloxy-tropan und von  $\psi$ -Ko-

<sup>1</sup> R. WILLSTÄTTER und A. BODE, Ber. dtsch. chem. Ges. 33, 416 (1900); Liebigs Ann. Chem. 326, 46 (1902). – R. WILLSTÄTTER und M. BOMMER, Liebigs Ann. Chem. 422, 18 (1921).

<sup>2</sup> E. HARDEGGER und H. OTT, Helv. chim. Acta 36, 1186 (1953).  
<sup>3</sup> S. P. FINDLAY, J. Amer. Chem. Soc. 75, 6424, vorläufige Mittg. (Nov. 1953); 76, 2855 (Juni 1954).

<sup>2</sup> S. P. FINDLAY, loc. cit.

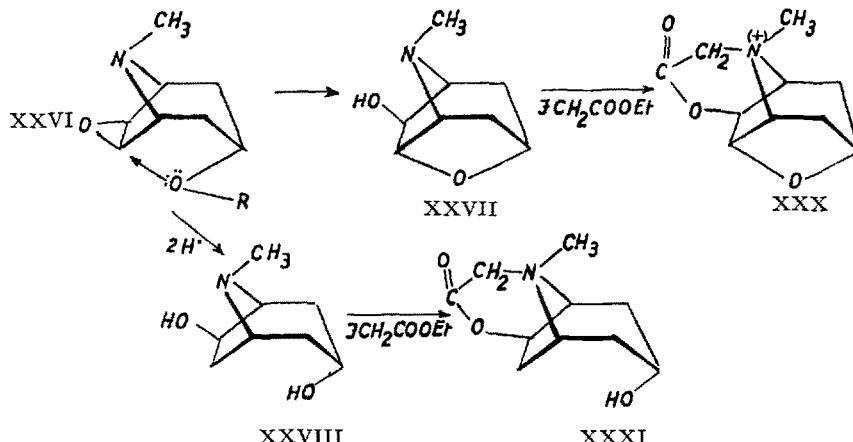


Abb. 9.

kain als  $2\alpha$ -Carbomethoxy- $3\beta$ -benzoxo-tropan; dennoch unternahmen wir zur Bestätigung auch den dritten Teil der Beweisführung, die Verknüpfung des Ring-N-Atoms mit der 2-ständigen Carbomethoxygruppe von Kokain. Kokain (IX) konnte über N-Cyan-nor-kokain und N-Carbamyl-nor-kokain in ein ringförmiges Ureid XXV verwandelt werden. Die Kondensation wurde mit Natriummethylat bewerkstelligt, und zwar unterhalb  $-15^\circ$ , um eine  $\alpha$ -Inversion zu vermeiden (Abb. 8). Damit sind die obigen Formeln bestätigt<sup>1</sup>.

Es fragt sich, warum Tropin am C-3 und Ecgonin am C-2 durch Alkalien epimerisiert wird. Die Rolle der Alkalialkoholate in der Inversion von sekundären Alkoholen beruht nach unserem heutigen Wissen<sup>2</sup> auf einem Oxydoreduktionsvorgang über das Keton, wobei zum Beispiel Natriumamylat die Rolle des Aluminiumisopropylates der Verley-Meerwein-Ponndorf-Reaktion übernimmt. Bei der Inversion von Carbonsäure-estern ist hingegen ein Enolisierungsmechanismus, der das H-Atom des  $\alpha$ -C-Atoms einbezieht, anzunehmen. Während nun WILLSTÄTTER Ecgonin mit starkem Alkali 12–20 h kochte, um es in  $\psi$ -Ecgonin umzuwandeln, gelang es unlängst FINDLAY<sup>3</sup>, Kokain mittels  $1/10$  Mol Natriummethylat rasch in  $\psi$ -Ecgonin-methylester umzuwandeln. Eine so milde Einwirkung von Alkali wäre zur Epimerisierung eines sekundären Alkohols unzulänglich.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Acylwanderungsmethode sowohl für die Bestimmung der beiden funktionellen Gruppen OH und COOH wie auch für die Feststellung der Lage der OH-Gruppen zum N eine wichtige Rolle spielte. Sie konnte, wie gezeigt, auf die Konfigurationsbestimmung von  $\beta$ -Oxy-carbonsäuren ausgedehnt werden.

#### Die Konfiguration der am Pyrrolidinring Sauerstoff-funktionen enthaltenden Tropanalkaloide

In diesem Falle gestaltet sich die Beweisführung teils auf theoretisch-deduktivem, teils auf experimentellem Weg. Ende 1951 gelang es, die schon längst bekannte Umwandlung des Scopolamins bzw. Scopins zu Scopolin (Oscin) zu deuten und daraus Schlüsse auf die Konfiguration des Scopolamins zu ziehen<sup>1</sup>. Dieser Ringschluss zum Tetrahydrofuran-derivat XXVII kann nur im Falle eines nukleophilen Angriffes der  $3\text{-anti}(\alpha)$ -ständigen HO-Gruppe gegen den „Pfeiler“ der 6,7-ständigen Epoxybrücke erfolgen, wobei in Oscin eine neue,  $6(7)\text{-syn}(\beta)$ -ständige HO-Gruppe zu stehen kommt. Demnach kommt Scopolamin die Struktur des  $3\alpha$ -Tropoyloxy- $6,7\beta$ -epoxytropans (XXVI) zu. Diese Anwendung bekannter stereochemischer Gesetze zur Deduktion der Raumformel des Scopolamins wurde 1953 unabhängig auch von MEINWALD<sup>2</sup> und COOKSON<sup>3</sup> publiziert.

Die experimentelle Bestätigung gelang 1952 mit der Hydrogenolyse des Epoxydringes des Scopolamins zum racemischen  $3\alpha,6\beta$ -Dioxy-tropan (XXVIII)<sup>4</sup>; die linksdrehende Form desselben erwies sich mit der Alkaminikomponente des natürlichen Valeroidins<sup>5</sup> als identisch. Interessanterweise gelang es zu gleicher Zeit STOLL und JUCKER, dieselbe Verbindung aus Äpfelsäure-dialdehyd vollsynthetisch<sup>6</sup> aufzubauen. Die räumliche Nachbarschaft von 6-OH und N war von MITCHELL und TRAUTNER<sup>5</sup> bewiesen worden; sie erhielten bei der Oxydation von Valeroidin (XXVIII-3-valeroat) ein cyclisches Urethan, das bei der Hydrolyse *nor*-Valeroidin

<sup>1</sup> G. FODOR, Vortrag akad. Festwoche, 11. Dez. 1951, Budapest, Sitz.-Ber. Chem. Klasse Ungar. Akad. Wissensch. 2, 43 (1952); Nature 170, 278 (September 1952). – G. FODOR und Ö. Kovács, J. Chem. Soc. 1953, 724.

<sup>2</sup> J. MEINWALD, J. Chem. Soc. 1953, 712.

<sup>3</sup> R. C. COOKSON, Chem. and Ind. 1953, 337.

<sup>4</sup> G. FODOR, Ö. Kovács und L. MÉSZÁROS, Research 5, 534 (November 1952).

<sup>5</sup> W. MITCHELL und E. M. TRAUTNER, J. Chem. Soc. 1947, 1330.

<sup>6</sup> A. STOLL, B. BECKER und E. JUCKER, Helv. chim. Acta 36, 1263 (1952); 36, 1566 (1953).

<sup>1</sup> Inzwischen bewiesen E. HARDEGGER und H. OTT die absolute Konfiguration des Kokains, Helv. chim. Acta 38, 312 (1955).

<sup>2</sup> W. E. DOERING und T. C. ASCHNER, J. Amer. Chem. Soc. 75, 393 (1953).

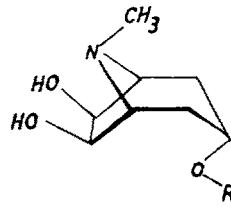
<sup>3</sup> S. P. FINDLAY, J. Amer. Chem. Soc. 75, 4624, vorläufige Mittg. (Nov. 1953); endgültige 76, 2855 (Juni 1954).

lieferte. Damit war auch die *syn*-Stellung der 6-ständigen Sauerstofffunktion in Scopolamin (XXVI), Oscin (XXVII) usw. erwiesen.

#### Methode der quartären Laktionsalzbildung

Ein endgültiger Beweis sowohl für die Konfiguration von Valeroidin als auch für Teloidin wurde unlängst durch eine neue Bestimmungsmethode<sup>1</sup> für die Raumstruktur von Aminoalkoholen mit tertiar gebundenem Stickstoff ermöglicht.

Die Einwirkung von Jodessigester auf Oscin (XXVII), dl-3 $\alpha$ , 6 $\beta$ -Dioxy-tropan (XXVIII) und 3 $\alpha$ , 6 $\beta$ , 7 $\beta$ -Trioxy-tropan (Teloidin, XXIX) lieferte in allen drei Fällen Laktone<sup>1</sup> der quartären N-Carboxymethyl-tropanium-Salze (XXX, XXXI). Feuchtes Silberoxyd spaltet den Laktonring zum Betain auf, das durch Halogenwasserstoffsäuren umgekehrt wieder laktonisiert wird. Diese Ringschlussreaktion fordert eindeutig die *syn*-( $\beta$ )-Stellung der OH-Gruppen zum Ringstickstoff.



XXIX

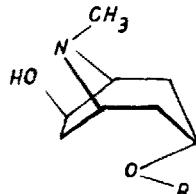


Abb. 10.

Demnach liegt nunmehr die Konfiguration sämtlicher wichtigen Tropanalkaloide eindeutig fest.

#### Die selektive Quaternisierung am Ringstickstoff

Wendet man die üblichen Vorstellungen vom Bau des dreiwertigen Stickstoffs (pyramidalen Orientierung

<sup>1</sup> G. FODOR, J. TÓTH und Mitarbeiter, Vortrag Kongr. organ. Chemie Ungar. chem. Ges. 26. Sept. 1953 in Debrecen; Vegyipari Kut. Int. Közl. 4, 293 (1953). — G. FODOR, Vortrag an der Winterversammlung Schweiz. chem. Ges., 28. Febr. 1954 in Zürich, Chimia 8, 179 (1954); Helv. chim. Acta 37, 907 (1954).

der Valenzen, Oszillation des N zwischen zwei Extremlagen) auf tertiäre Tropanderivate an, so wäre bei der Einwirkung von Jodessigester die gleichzeitige Bildung von zwei am N diastereomeren Formen zu erwarten. Überraschenderweise wurde jedoch sowohl beim Tropin (3 $\alpha$ -Tropanol) wie auch beim  $\psi$ -Tropin (3 $\beta$ -Tropanol), die Bildung nur einer einzigen Modifikation beobachtet. Kehrt man nun die Reihenfolge der Quaternisierung um, indem man zum Beispiel nicht  $\psi$ -Tropin mit Jodessigester behandelt, sondern in *nor*- $\psi$ -Tropin zuerst Carbäthoxymethyl einführt und dann mit Methyljodid quaternisiert, so erhält man die am N diastereoisomere Verbindung<sup>1</sup> (Abb. 11). Dasselbe gilt auch für die Quaternisierung von *nor*-Tropin bzw. Tropin. Die Verschiedenheit dieser quartären Isomeren konnte sowohl mikrophotographisch-kristallographisch<sup>2</sup> als auch durch Debye-Scherer-Diagramme bewiesen werden.

Diese Versuchsergebnisse sind am besten verständlich, wenn man annimmt, dass der dritte Substituent am pyramidalen N in einer relativ stabilen Lage fixiert ist, was zugleich eine bestimmte Orientierung des ungebundenen Elektronenpaars bedeutet ( $\pi$ -Orbital).

Da nun bei der Einwirkung des Alkylierungsmittels Jodessigester auf Oscin, 3, 6-Dioxy- und 3, 6, 7-Trioxy-tropan sich allein das Lakton des quartären Salzes (XXX XXXI), nicht aber das N-epimere N-Carbäthoxymethyl-derivat isolieren liess, ist anzunehmen, dass das ungebundene Elektronenpaar des Ringstickstoffs bevorzugt auf der Seite der 6-OH-Gruppe zu finden ist. Der dritte Substituent in tertiären Tropinen muss sich demnach mit gröserer Häufigkeit dem Piperidinring zuneigen und damit eine axiale, das heisst energetisch eigentlich nicht begünstigte Lage<sup>3</sup> einnehmen. Indessen

<sup>1</sup> G. FODOR, Vortrag Kongr. Organ. Chem. Ungar. chem. Ges., 19. Sept. 1952 in Szeged; Magy. Kém. Foly. 59, 242 (1953).

<sup>2</sup> G. FODOR, J. TÓTH und Mitarbeiter, Vortrag Kongr. organ. Chemie Ungar. chem. Ges. 26. Sept. 1953 in Debrecen; Vegyipari Kut. Int. Közl. 4, 293 (1953).

<sup>3</sup> 1,3-diaxial substituierte Cyclohexane enthalten dennoch die Gruppe C<sub>2</sub> eher in axialer als in äquatorialer Lage (D. H. R. BARTON, Chem. Ind. 1953, 664).

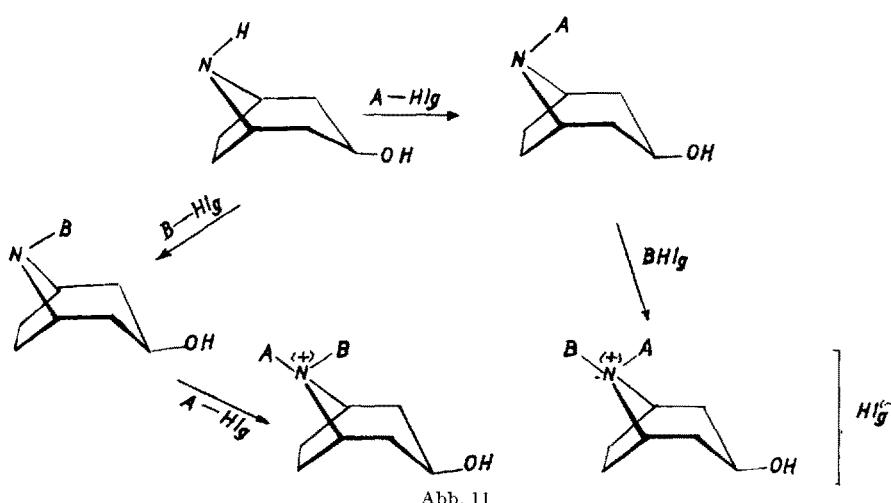


Abb. 11

müssen auch die im deformierten Fünfring herrschenden abstoßenden Kräfte (Pitzer-Spannung<sup>1</sup>) zwischen den H-Atomen und der N-CH<sub>3</sub>-Gruppe in Betracht gezogen werden<sup>2</sup>, und diese Wirkung scheint demnach zu überwiegen.

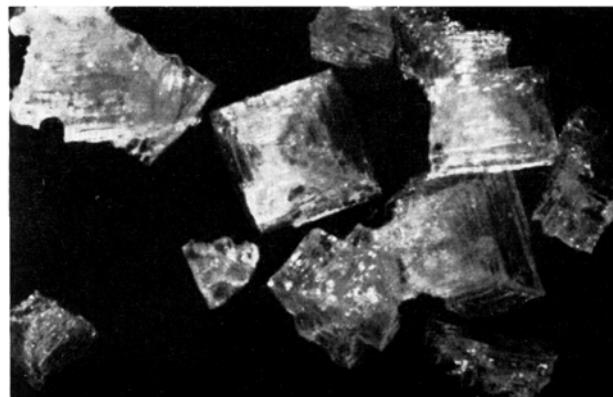


Abb. 12 a. Tropin-äthojodid. 20fach vergrössert unter gekreuztem Nicol.

Diese Versuchsergebnisse widersprechen teilweise den Beobachtungen von FINDLAY<sup>3</sup>, wonach die Quaternisierung von N-Äthyl- und N-Propyl-nor-tropin mit n-Propyl- bzw. Äthyljodid-Isomere liefert, die N-Äthylierung von Tropin und N-Methylierung von N-Äthyl-nor-tropin hingegen zum gleichen Endprodukte führt. Als wir diese Versuche jedoch in Alkohol-Benzol bei niedriger Temperatur (25° statt in siedendem Äthan) wiederholten, erhielten wir auch hier je nach der Reihenfolge der eintretenden Substituenten epimere Verbindungen. Die Verschiedenheit erhellt aus Abbildung 12: Tropin-äthojodid ist optisch *isotrop* und kristallisiert im regulären System, N-Äthyl-nor-tropin-methojodid stellt hingegen optisch *anisotrope* Kristalle dar und kristallisiert in einem der keine Hauptachse enthaltenden Systeme.

Da nun an der Identität der von FINDLAY erhaltenen zwei Produkte nicht zu zweifeln ist, lässt sich der Unterschied auf folgende Weise deuten. Das *Umschwingen* des dritten Substituenten am tertiären Stickstoff ist von nicht allzu hohem Energiebedarf; diese Energie kann am Siedepunkt des Äthylalkohols vom System aus der Umgebung aufgenommen werden. Wenn hier also ein dynamisches Gleichgewicht vorliegt, so ist die Bildung des Endproduktes – wie FINDLAY meint<sup>4</sup> – thermodynamisch bedingt, das heißt, die grösere Stabilität des einen der zwei Endprodukte entscheidet über die Reaktionsrichtung.

Wird hingegen die Reaktion bei tieferer Temperatur durchgeführt, so wirkt allein die optimale Lage des

dritten Substituenten, die zugleich eine definitive Orientierung des freien  $\pi$ -Orbitals zur Folge hat, bestimmd auf die Struktur des Endproduktes.

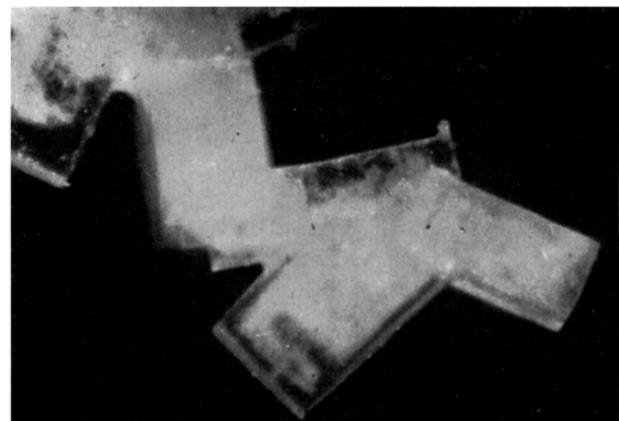


Abb. 12 b. N-Äthyl-nor-tropin-methojodid. 60fach vergrössert, unter gekreuztem Nicol.

Diese Selektivität sollte sowohl auf thermodynamischen als auch auf kinetischem Wege noch näher untersucht werden. Die Erscheinung ist jedenfalls nicht uninteressant und trägt zu unseren Kenntnissen bezüglich der Stereochemie des «dreiwertigen» Stickstoffs bei. Wir glauben, dass sie sich kaum auf kondensierte Pyrrolidinringe beschränkt; die Ausdehnung der Untersuchungen auf Nikotin, Oxyprolin usw. ist deshalb im Gange.

#### Raumstruktur und physiologische Wirkung der Tropanalkaloide

Es ist nicht die Aufgabe des Stereochemikers, die neuen Erkenntnisse über die Feinstruktur dieser Heilmittel zur Deutung ihrer physiologischen Wirkung auszuwerten<sup>1</sup>. Jedenfalls scheint die veresterte  $3\beta$ -(syn)-ständige OH-Gruppe eine wesentliche Bedingung für die anästhetische Wirksamkeit von Tropanolen (wie zum Beispiel Tropakokain, Kokain, Psikain) zu sein. Anderseits ist es auffallend, dass die hydratische Wirkung dieser Körperklasse jeweils mit der zum N *anti*-( $\alpha$ )-ständigen veresterten OH-Gruppe an C-3 verbunden ist und dass sie von der am C-6(7) verätherten OH-Gruppe(n) wie beim Scopolamin oder bei den neuesten, von STOLL, JUCKER und Mitarbeitern dargestellten  $6\beta$ -Alkoxy- $3\alpha$ -tropolonen günstig<sup>2</sup> beeinflusst wird. Freie OH-Gruppe(n) in 6(7)-Stellung löschen dagegen diese Wirkung völlig aus.

<sup>1</sup> CH. W. BECKETT, K. S. PITZER und R. SPITZER, J. Amer. Chem. Soc. 69, 2488 (1947).

<sup>2</sup> Prof. V. PRELOG sei für die fruchtbare Diskussion dieser Frage (26. Februar 1954) auch an dieser Stelle gedankt.

<sup>3</sup> S. P. FINDLAY, J. Amer. Chem. Soc. 75, 3204 (1953).

<sup>4</sup> S. P. FINDLAY, J. Amer. Chem. Soc. 75, 3204 (1953).

<sup>1</sup> Eine wertvolle Besprechung neuester Ergebnisse gaben A. STOLL und E. JUCKER im unlängst erschienenen P.-Ehrlich-Festheft der Angewandten Chemie [68, 376 (1954)] bekannt.

<sup>2</sup> A. STOLL, E. JUCKER und A. LINDENMANN, Helv. chim. Acta 37, 495, 649 (1954). – E. ROTHLIN, M. TAESCHLER, H. KONZETZ und A. CERLETTI, Exper. 10, 143 (1954).

Der Einfluss der räumlichen Lage der 3-OH-Gruppe<sup>1</sup> wie auch – auf Grund der beschriebenen Ergebnisse zur Darstellung N-epimerer quartärer Tropiniumsalze – der Lage der Substituenten am Ring-N auf den curarinartigen Effekt dieser Stoffe soll von ISSEKUTZ, NÁDOR und GYERMEK ausgewertet werden.

#### *Biogenese und Stereochemie der Tropanalkaloide*

Die Synthese von Tropan-3-ketonen (XXXIII) wird heute am besten durch Kondensieren eines 1,4-Dialdehyds (Succindialdehyd, Äpfelsäuredialdehyd, Mesoweinsäuredialdehyd usw.) mit einem primären Alkyl-(Aralkyl)-amin und Azeton (oder besser Azetondikarbonsäure bzw. ihre Halbester) nach ROBINSONS Prinzip durchgeführt<sup>2</sup> (Abb. 13). Dieser Reaktionsweg erscheint nach Arbeiten von SCHÖPF und Mitarbeiter<sup>3</sup> durchaus als «zweimöglich», da er auch unter den in der Pflanzenzelle üblichen pH-Werten und Konzentrationen glatt zu 3-Tropanonen wie Tropinon, Teloidinon<sup>4</sup> usw. führt.

Nach den an der lebenden *Datura-stramonium*-Pflanze ausgeführten Fütterungsversuchen scheint Arginin bzw. Ornithin die Ursubstanz für Hyoscyamin-(l Tropoyl-3α-tropanol) zu sein<sup>5</sup>. Ornithin kann mit Hilfe einer Oxydase dieser Pflanze in α-Oxo-δ-amino-valeriansäure überführt werden<sup>6</sup>, deren Stickstoff vermutlich denjenigen des Tropanskelettes zu liefern vermag. 1,4-Diaminobutan als Decarboxylierungsprodukt von Ornithin<sup>7</sup> ist kein Zwischenprodukt, da aus C<sup>14</sup>-markiertem Putrescin kein radioaktives Hyoscyamin gebildet wird<sup>8</sup>. Es fehlen noch Fütterungsversuche mit markierter α-Oxo-δ-amino-valeriansäure wie auch mit Succindialdehyd und Methylamin, um den Bildungsmechanismus von Tropanalkaloiden endgültig aufzuklären zu können.

Im Pflanzenreich kommen sowohl *nor*-Tropeine (das heisst *nor*-Tropin-3-Ester) wie auch Tropeine und Pseudotropheine vor. Die beiden letzten mögen durch nachträgliche Methylierung aus den *nor*-Derivaten entstanden sein. Jedenfalls ist es bemerkenswert, dass kein einziger *nor*-ψ-Tropin-Ester aufgefunden worden ist. Es ist nicht auszuschliessen, dass sich solche im neutralen Medium in N-Acylderivate umlagern<sup>9</sup> und dadurch der üblichen Isolierungsmethode<sup>10</sup> (Extraktion mittels verdünnter Säuren) entgehen.

<sup>1</sup> Vortrag von B. ISSEKUTZ sen. am Kongr. Ungar. Ges. Physiol., Juni 1950, in Szeged, vgl. auch K. NÁDOR und L. GYERMEK, Acta chim. Hungar. 2, 369 (1952); 3, 323 (1953).

<sup>2</sup> R. ROBINSON, J. Chem. Soc. 111, 876 (1917).

<sup>3</sup> CL. SCHÖPF und G. LEHMANN, Liebigs Ann. Chem. 518, 1 (1935).

<sup>4</sup> CL. SCHÖPF und H. ARNOLD, Liebigs Ann. Chem. 558, 109 (1947).

<sup>5</sup> W. O. JAMES, Nature 158, 654 (1946).

<sup>6</sup> W. O. JAMES und H. BEEVERS, Biochem. J. 43, 11 (1948).

<sup>7</sup> B. T. CROMWELL, Biochem. J. 37, 717, 722 (1943).

<sup>8</sup> LÉO MARION und Mitarbeiter, Canad. J. Chem. 29, 964 (1951).

<sup>9</sup> G. FODOR und K. NÁDOR, J. Chem. Soc. 1953, 721.

<sup>10</sup> Bezuglich Einzelheiten siehe die ausführliche Monographie von R. H. F. MANSKE und H. L. HOLMES, *The Alkaloids*, I. Band (Academic Press, New York 1950), S. 271.

Die Tatsache, dass sämtliche asymmetrisch gebauten Tropanalkaloide in der Natur jeweils in optisch aktiver Form und nie als Racemate entdeckt worden sind, veranlasste SCHÖPF<sup>1</sup>, sich ihren Bildungsvorgang in zwei Stufen vorzustellen. Zuerst sollen in spontanem Zusammentreffen reaktionsfähiger Moleküle 3-Oxotropane (XXXIII) entstehen, die dann unter Mitwirkung von Enzymen einer asymmetrischen Reduktion zu den entsprechenden Tropanolen unterliegen. Diese Vermutung ist jedoch für die Biosynthese des optisch aktiven 3,6-Dioxytropans nur dann aufrechtzuerhalten, wenn man als Baustein der Robinsonschen Kondensation optisch aktiven Äpfelsäuredialdehyd vermutet. Es ist auch zu bedenken, dass in sämtlichen natürlichen, an C-6(7) Sauerstofffunktion enthaltenden Tropanen diese Gruppe *syn*-(β)-ständig ist<sup>2</sup>, während die Laboratoriumssynthese gerade im Falle des 6-Oxy-3-tropinons aus (±)-Äpfelsäuredialdehyd zu einem Gemisch beider Racemate<sup>3</sup> (6α und 6β) führte. Der Verlauf der Biogenese ist demnach in diesem Fall von dem der Laborsynthese stereochemisch verschieden.

Anderseits müsste zur Bildung des natürlichen (-)-Egonins und (+)-ψ-Egonins nach dem «zweistufigen» Mechanismus<sup>4</sup> angenommen werden, dass spontan (±)-Egoninonester (XXXIII, Z = COOCH<sub>3</sub>) entsteht und darauf *ein* Antipode enzymatisch zu den diastereoisomeren Alkoholen reduziert wird. Es fragt sich, weshalb der unverbrauchte (-)-Egoninonester oder irgendein Umwandlungsprodukt desselben sich bisher nicht isolieren liess. Man muss bis zur genauen Überprüfung dieser Teilprozesse wohl eher vermuten, dass das spontane Zusammentreffen reaktionsfähiger Bausteine in Gegenwart von Enzymen, von diesen gesteuert, stereochemisch spezifisch vor sich geht und die durch das asymmetrische System begünstigten Endprodukte liefert.

Eine weitere stereochemische Frage betrifft das schon erwähnte Überwiegen der *syn*-Lage von O-Funktionen am C-6(7) in den natürlichen Tropanen. ALDER<sup>5</sup> vermutete im 3,6,7-Trioxy-tropen die Anwesenheit einer H-Brücke zwischen C-6-OH-Gruppe und dem Ringstickstoff; diese dürfte schon in dem aus 1,4-Dialdehyd und Methylamin entstandenen Oxy-pyrrolidinderivat (Abb. 13) (zwischen N und X oder Y) ausgebildet sein, wodurch die *syn*-Lage dieser Gruppe im 6,7-Dioxy-tropinon prädestiniert wäre. Nach KARRER<sup>6</sup> ist hingegen die häufigere *syn*-Lage bedingt durch die geringere sterische Hinderung als bei *anti*-Stellung;

<sup>1</sup> CL. SCHÖPF und G. LEHMANN, Angew. Chem. 50, 783 und 803, Fussnote (1937).

<sup>2</sup> G. FODOR, Vortrag an der Winterversamml. Schweiz. chem. Ges., 28. Febr. 1954 in Zürich; Chimia 8, 179 (1954).

<sup>3</sup> A. STOLL, B. BECKER und E. JUCKER, Helv. chim. Acta 35, 1263 (1952); 36, 1566 (1953).

<sup>4</sup> CL. SCHÖPF und G. LEHMANN, Angew. Chem. 50, 783 und 803 Fussnote (1937).

<sup>5</sup> K. ALDER und H. A. DORTMANN, Chem. Ber. 86, 1544 (1953).

<sup>6</sup> J. KEBRLE und P. KARRER, Helv. chim. Acta 37, 484 (1954).

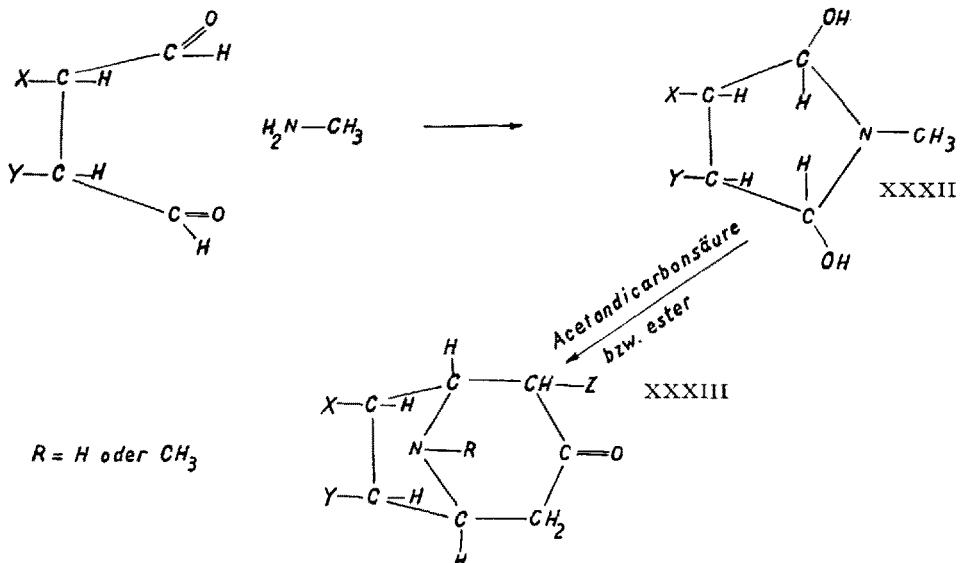


Abb. 13. Tropinon  $X = Y = Z = H$ ; Teloidinon  $X = Y = OH; Z = H$ ; 6-Oxytropinon  $X = OH; Y = Z = H$ ; Scopinon  $X + Y = O; Z = H$ ; Ecgoninonester  $X = Y = H; Z = COOCH_3$ .

dies trifft allerdings bloss unter Annahme der Sessel-form des Piperidinringes im Tropan zu. Leider fehlt es heute noch an Beweisen für die Konfiguration der Alkoxygruppen in 6-Alkoxy-tropinen<sup>1</sup>. Ist diese nämlich *syn*, so kann für ihre Ausbildung die H-Brücke, die hier nicht existiert, keineswegs entscheidend sein. Die Bildung von 6 $\alpha$ -Oxy-tropanon<sup>2</sup> bei der Synthese spricht ebenfalls gegen die primäre Rolle der H-Brücke.

Es sei noch bemerkt, dass es angesichts der unlängst vergeblich versuchten Kondensation<sup>3</sup> des Epoxy-succindialdehyds zum Scopolamin-keton Scopinon zweifelhaft erscheint, ob *sämtliche* Tropane aus 1,4-Dialdehyden nach dem gleichen Schema entstehen. Eine zweite Möglichkeit, der gemeinsame Ursprung dieser Verbindungen in der Natur aus einem 6,7-ungesättigten Tropanderivat, muss demnach genauer überprüft werden. Es liegt auf der Hand, dass sich ein Stoff dieser Art durch einfache enzymatische Umwandlungen, wie Hydrieren, Oxydieren, Wasser- oder OH-Radikal-Anlagerung, zu den verbreiteten Tropenen Tropinon, Scopinon, Valeroidin-alkamin oder Teloidinon überführen liesse<sup>4</sup>. Leider ist zurzeit die Reindarstellung zureichender Mengen 6-Tropen-3-ons noch nicht ermöglicht worden.

Die Fragen der Biogenese der Tropanalkaloide sind demnach noch keinesfalls erschöpfend beantwortet; die Anwendung der Isotopentechnik öffnet aber hiefür den Weg.

<sup>1</sup> A. STOLL, E. JUCKER und A. LINDENMANN, Helv. chim. Acta 37, 495, 649 (1954).

<sup>2</sup> A. STOLL, B. BECKER und E. JUCKER, Helv. chim. Acta 35, 1263 (1952); 36, 1566 (1953).

<sup>3</sup> CL. SCHÖPF und A. SCHMETTERLING, Angew. Chem. 64, 591 (1952).

<sup>4</sup> N. A. PREOBRAZHENSKI und E. I. GENKIN, Chem. organ. Arzneimittel (Goschimizdat, Moskau 1953), S. 177.

### Schlussbemerkungen

Die Aufklärung der Raumstruktur der Tropanalkaloide schliesst die Erforschung ihrer chemischen Konstitution ab. Die dabei verwendeten älteren und aufgefundenen neuen Arbeitsmethoden mögen auch zur Konfigurationsbestimmung weiterer Naturstoffklassen beitragen.

Die Methode zur Herstellung N-diastereomerer Ammoniumsalze grosser konfigurativer Stabilität bietet die Möglichkeit zur indirekten Bestimmung der räumlichen Lage des dritten Substituenten in esozyklischen tertiären Aminen.

### Summary

The steric structure of the most important tropane alkaloids has been established in the course of the last three years.

The application of the method of transitory bridge formation, occurring during the intramolecular shift of acyl groups between neighbouring NH and OH groups has played a dominant role in these investigations.

In this way  $\psi$ -tropine has been proved to be of *syn* ( $\beta$ ), tropine and consequently also its N- and O-substituted derivatives (e.g. atropine) of *anti* ( $\alpha$ ) configuration. The same method provided evidence for the *syn*-position of the C<sub>6</sub>-OH groups in both ecgonine and pseudoecgonine further supported by cyclisation of both epimeric 2-methyl-nor-tropanols prepared from them into diastereomeric 1,3-oxazidines.

As a second step, the method has been extended to  $\beta$ -hydroxy-carboxylic acids by converting the C<sub>2</sub>-COOH groups of both ecgonine and *pseudo*-ecgonine into benzamido groups, and subsequently by comparing these epimeric 2-amino-alcohols using the acyl migration method. Thus the *cis* relationship of the functional groups in cocaine and the *trans* one in psicaine has been elucidated. This statement could be corroborated by other stereospecific processes, e.g. intramolecular cyclisation of the 2-chloromethyl-3-tropanol from cocaine

into a four-membered ring ether, as well as by the fact a cyclic benzylidene acetal only formed from ecgoninol and not from *pseudo*-ecgoninol.

The third logical step for establishing the configurations of the ecgonines consisted of a direct proof of the position of the  $C_2\text{-COOCH}_3$  group in cocaine to the ring nitrogen. This was realized by intramolecular cyclization of N-carbamyl-nor-cocaine into an ureide.

The configuration of cocaine as  $2\beta$ -carbomethoxy- $3\beta$ -benzoxo-tropane, and that of psicaine as  $2\alpha$ -carbomethoxy- $3\beta$ -benzoxo-tropane, are therefore unequivocally proved. For the "third racemate" of ecgonine, the structure of  $2\alpha$ -carboxy- $3\alpha$ -hydroxy-tropane has been predicted, based upon its ready dehydration due to *trans*-elimination. The way to the synthesis of the two hitherto unknown diastereomers of cocaine is now disclosed.

In order to establish the configurations of the tropane alkaloids carrying oxygen function(s) at the ethylene bridge (scopolamine, ecgonine, valeroidine, meteloidine) theoretical deductions, as well as a new method, have been adopted.

(a) The ready conversion of scopolamine into ecgonine was interpreted in terms of an internal rearward nucleophilic attack of the *anti*-placed  $C_3\text{-OH}$  group toward the *syn*-placed epoxide ring at  $C_{6,7}$ . As a control of this deduction, hydrogenolysis of scopolamine into dl-3,6-

dihydroxy-tropane has been achieved; the levorotatory form of the latter proved identical with the alkamine from valeroidine.

(b) All the alkaloids mentioned have at  $C_{6,7}$  *syn*-placed oxygen function(s) to the ring nitrogen as indicated by the use of a new method. The tertiary bases were converted by means of ethyl iodoacetate into the quaternary salts of the lactones derived from N-carboxymethyl-oscine, 3,6-dihydroxy-tropane and teloidine, respectively. These intramolecular bridge formations supply unambiguous evidence for the neighbourhood of the  $C_{6,7}\text{ OH}$  groups to the ring N or, more strictly speaking, to the unbound electron pair of this atom.

The selective and "reverse" quaternization of tropines has been interpreted in terms of the Pitzer effect of the ethylene bridge upon the  $N\text{-CH}_3$  group, which favours the position of this group as inclining to the piperidine ring. The quantummechanical concept of the tetrahedral valency orientation of tricovalent nitrogen was taken into consideration.

It is hoped that the investigations reported may help to make possible a more profound analysis of the mode of action of tropane alkaloids of different steric structure on the appropriate bioreceptors. Perhaps the shape of prosthetic groups of some of these receptors may also be visualised on the basis of the knowledge of the morphology of these reactants.

## Brèves communications - Kurze Mitteilungen Brevi comunicazioni - Brief Reports

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. — Für die kurzen Mitteilungen ist ausschliesslich der Autor verantwortlich. — Per le brevi comunicazioni è responsabile solo l'autore. — The editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

### Electron Microscopy of the Bone Ground Substance Using the Pseudo-Replica Technique

The ultrafine morphology of the bone ground substance and its relationship to the inorganic or crystalline fraction, has been so far incompletely investigated by electron microscopy. The problem has already been approached by one of us (ASCENZI<sup>1</sup>, ASCENZI and BENEDETTI<sup>2</sup>) observing bone tissue treated in the Waring blender.

In order to bring a more adequate contribution to this subject, a specific study has been carried out using the pseudo-replica technique (see WYCKOFF<sup>3</sup>) so that a very thin layer of material is directly investigated.

*Material and method.*—From ox femur diaphysis (fresh or fixed in 10% formal solution), rectangular samples ( $5 \times 1 \times 1$  cm) were prepared, the maximal dimension of which being orientated parallel to the longitudinal axis of the bone.

The pseudo-replicas were prepared as follows:

- (1) One surface of the sample was highly polished.
- (2) The surface was etched either with a 1%  $\text{HNO}_3$  solution, or with a 0.5% trypsin solution, pH 8.5, at 37°C. The optimal time was 10 s for  $\text{HNO}_3$  and 45 min for trypsin.
- (3) The surface was washed with distilled water and allowed to dry.
- (4) The surface was metal-shadowed by oblique evaporation of chromium.

(5) A Formvar solution (500 mg Formvar in 100 ml dioxan) was dropped on to the surface and the excess liquid was drained off. Then the film was allowed to dry thoroughly.

(6) Some isolated drops of gelatine solution (10 g gelatine in 80 ml water) were placed on the formvar film and allowed to dry. The shrinking of the dried gelatine drops facilitated the stripping off of the pseudo-replica.

(7) The pseudo-replica was stripped off at the level of the gelatine drops using a very fine knife.

(8) The pseudo-replica together with the gelatine drops was then floated (replica side up) on hot distilled water at 60°C. In this way only the gelatine drops were removed.

<sup>1</sup> A. ASCENZI, Rendic. Ist. super. San. 12, 893 (1949).

<sup>2</sup> A. ASCENZI and E. L. BENEDETTI, Arch. Sci. biol. 38, 234 (1954).

<sup>3</sup> R. W. G. WYCKOFF, *Electron Microscopy, Technique and Applications* (Interscience Publ., New York, 1949).