

daß Isoxanthopterin unter diesen Bedingungen nicht entsteht, oder höchstens in einer Konzentration unterhalb von 1% im Rohprodukt vorliegen kann. Nach einmaligem Umfällen aus Salzsäure erhält man reines Xanthopterin. Dieses Produkt hat, in n_{D20} NaOH gelöst, die folgenden Absorptionsmaxima im UV: $\lambda_{\max} = 255 \text{ m}\mu$, $\lg \epsilon = 4.25$; $\lambda_{\max} = 392 \text{ m}\mu$, $\lg \epsilon = 3.82$.

Es ist dabei besonders interessant, daß es A. Albert und H. C. S. Wood⁶⁾ kürzlich gelang, durch Umsetzung der gleichen Reaktionspartner in verd. Essigsäure Isoxanthopterin in guter Ausbeute zu erhalten. Sie konnten dabei keinen Anhaltspunkt für die Bildung von Xanthopterin finden. Hier zeigt sich erstmalig in der Pteridinchemie, daß man aus gleichen Reaktionspartnern nur durch Änderung des p_H die beiden Isomeren Xanthopterin (2-Amino-4.6-dioxy-pteridin) und Isoxanthopterin (2-Amino-4.7-dioxy-pteridin) in glatter Reaktion einheitlich erhalten kann. Bisher waren nur Beispiele bekannt, bei denen man entweder das eine Isomere rein erhält, oder beide Komponenten nebeneinander entstehen. Die zweite Möglichkeit ist dabei am häufigsten anzutreffen. Führt man die Kondensation in 40-proz. Schwefelsäure durch, so entsteht neben Xanthopterin etwa 10% Isoxanthopterin.

Durch die beschriebene Reaktion ist das Xanthopterin ebenso leicht zugänglich geworden, wie das Isoxanthopterin oder Leukopterin.

Herrn Prof. Dr. R. Tschesche danke ich für sein Interesse an der Arbeit sowie für die Überlassung eines Arbeitsplatzes, der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die finanzielle Unterstützung.

Beschreibung der Versuche

2.4 g 2.4.5-Triamino-6-oxy-pyrimidinsulfat werden in 50 ccm 80-proz. Schwefelsäure gelöst, 1.5 g Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal ($d = 1.15$) hinzugegeben und 20 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Abkühlen unter der Wasserleitung wird auf Eis gegossen und mit konz. Ammoniak auf p_H 7 gebracht. Nach 1stdg. Stehenlassen bei 0° wird der Niederschlag abzentrifugiert, in etwa 50 ccm 1*n* HCl bei 50° gelöst, filtriert und mit Ammoniak wieder bei p_H 7 ausgefällt. Nach dem Auswaschen mit Wasser und 30 Min. langem Trocknen i. Vak. bei 110° erhält man 1.4 g Xanthopterin (78% d.Th.). Zur Analyse wurde einmal aus Wasser umkristallisiert.

$C_8H_5O_2N_5$ (179.1) Ber. C 40.23 H 2.81 N 39.10 Gef. C 40.08 H 2.65 N 38.91

170. Alex Heusner: Notiz zur Stereochemie von Scopin und Scopolin

[Aus der Wissenschaftlichen Abteilung der Firma C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim a. Rh.]

(Eingegangen am 19. Mai 1954)

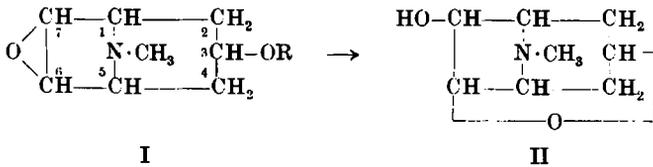
Die Stereochemie des Scopolins, des Umlagerungsproduktes der Scopolaminspaltbase Scopin, wurde aufgeklärt. Damit erfährt der von anderer Seite für diese Umlagerung aufgestellte Reaktionsmechanismus eine wesentliche Stütze.

Wird das Alkaloid Scopolamin (I, R = $-\text{CO}(\text{CH}_2\text{OH})\cdot\text{CH}\cdot\text{C}_6\text{H}_5$) unter üblichen Bedingungen verseift, so erhält man nicht die „wahre“ Spaltbase Scopin (I, R = -H), sondern ein Isomeres, das Scopolin (II)¹⁾, das lange Zeit für

⁶⁾ J. appl. Chem. 3, 521 [1953].

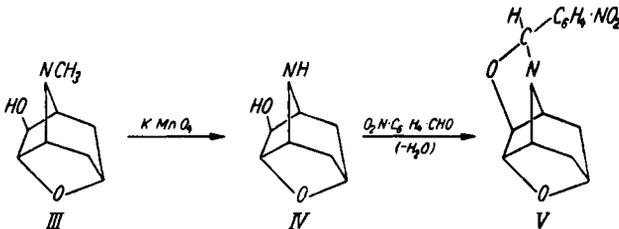
¹⁾ Bei den Formeln (II, III, IV, V, VII, VIII, X, XI) der asymmetrisch substituierten Tropanderivate ist willkürlich einer der beiden Antipoden gewählt worden.

das eigentliche Alkamin des Scopolamins gehalten wurde²⁾. Erst eine unter besonderen Kautelen durchgeführte Verseifung von Scopolamin hatte zum Scopin geführt³⁾, einer Base, die erwartungsgemäß leicht in Scopolin übergeht.



Über die Stereochemie des Scopolins, dessen Oxygruppe zur Stickstoffbrücke *cis*- oder *trans*-ständig sein kann, war bisher noch nichts bekannt⁴⁾. Fodor und Mitarbb.⁵⁾ teilen nunmehr in einer soeben erschienenen Veröffentlichung mit, daß es ihnen gelungen sei, aus Scopolin und Jodessigsäure-äthylester ein quartäres Lactonjodid zu erhalten; ein solcher Ringschluß kann nur dann eintreten, wenn Oxygruppe und Stickstoff *cis*-ständig sind (III).

Diese Arbeit veranlaßt uns, über Versuche zu berichten, die gleichfalls die Konfigurationsermittlung des Scopolins zum Ziele hatten. Wir haben einen



anderen Weg wie die ungarischen Autoren eingeschlagen, der uns jedoch zu den gleichen Schlußfolgerungen geführt hat.

Als Nachweisreaktion für die *cis*-Stellung von Oxygruppe und Stickstoff haben wir das Ringschlußverfahren von L. H. Goodson und H. Christopher⁶⁾, das bisher zur Darstellung hydrierter Tetramethylen-oxazine und -oxazepine angewandt worden ist, gewählt.

E. Hardegger und H. Ott⁷⁾ haben diese Reaktion erstmalig zur Klärung stereochemischer Fragen auf dem Tropangebiet herangezogen, später wurde sie von K. Alder und H. A. Dortmann⁸⁾ in analoger Weise auf dem Gebiete des Pseudopelletierins verwendet. In beiden Fällen waren unter Einbeziehung des Brückenstickstoffs und der 3-Oxygruppe Tetrahydro-oxazine entstanden.

²⁾ Ältere Literatur s.: E. Winterstein u. G. Trier, Die Alkaloide, 2. Aufl., Berlin 1931; H. L. Holmes, The Chemistry of the Tropane Alkaloids, in R. H. F. Manske u. H. L. Holmes, The Alkaloids, Bd. I, 271, New York 1950.

³⁾ R. Willstätter u. E. Berner, Ber. dtsch. chem. Ges. **56**, 1079 [1923].

⁴⁾ Vergl. A. Heusner, Die Stereochemie der Tropanalkaloide, im Druck.

⁵⁾ G. Fodor, J. Toth u. I. Vincze, Helv. chim. Acta **37**, 907 [1954].

⁶⁾ J. Amer. chem. Soc. **72**, 358 [1950].

⁷⁾ Helv. chim. Acta **36**, 1186 [1953]. ⁸⁾ Chem. Ber. **86**, 1544 [1953].

Die Darstellung eines anellierten Oxazolidins auf diesem Wege stand bisher noch aus, jedoch ließ sich voraussehen, daß die Bildung eines Fünfringes ebenso glatt erfolgen muß, wie diejenige der genannten anderen Heterocyclen⁹⁾. Wir haben daher *d.l.*-Norscopolin (IV) in gleicher Weise, wie es für Nor-pseudotropin⁷⁾ und Pseudogranatolin⁸⁾ beschrieben ist, mit *p*-Nitrobenzaldehyd umgesetzt und erhielten in ausgezeichneter Ausbeute das entsprechende *d.l.*-2-[*p*-Nitro-phenyl]-oxazolidin (V). Diese Verbindung ist allerdings nur dann als Oxazolidin anzusehen, wenn dem neugebildeten heterocyclischen Ring die Kohlenstoffatome 1 und 7 des Tropangerüsts zugeordnet werden. Bei Einbeziehung der Kohlenstoffatome 5, 6 und 7 stellt die Verbindung ein Tetrahydrooxazin dar.

Norscopolin (IV) wurde in Anlehnung an das Verfahren von W. Luboldt¹⁰⁾ gewonnen. Die Methode von M. u. M. Polonovski¹¹⁾, Umsetzung von Scopolin-*N*-oxyd mit Acetanhydrid, lieferte in unseren Händen nur unbefriedigende Ergebnisse.

Das *d.l.*-2-[*p*-Nitro-phenyl]-oxazolidin aus Norscopolin (V) schmilzt bei 184°. Sein UV-Spektrum entspricht erwartungsgemäß demjenigen des Nitrobenzols, jedoch mit einem infolge der Substitution zum langwelligen Bereich hin verschobenen Maximum (λ_{\max} 268 m μ , $\epsilon = 9.6 \cdot 10^3$).

UV-Spektren der Kondensationsprodukte aus Aminoalkoholen und aromatischen Carbonylverbindungen sind häufig herangezogen worden, um festzustellen, ob sich ein Oxazolidin oder die isomere Schiffsche Base gebildet hat⁹⁾. Da es sich bei Norscopolin um ein sekundäres Amin handelt, ist die Bildung einer Schiffschen Base, im Gegensatz zur analogen Umsetzung von *p*-Nitro-benzaldehyd mit Äthanolamin¹²⁾, ausgeschlossen.

Das UR-Spektrum zeigt im Bereich von 1070–1180 cm⁻¹ je eine Bande bei 1091, 1105 und 1149 cm⁻¹ sowie eine Schulter bei 1167 cm⁻¹.

In diesem Spektralbereich wird bei Oxazolidinen im allgemeinen ein derartiges Bandentriplett gefunden, das man als charakteristisch für ihre O–C–N-Gruppierung ansieht⁹⁾.

Die Leichtigkeit, mit der sich im vorliegenden Fall der Oxazolidinring gebildet hat, zeigt an, daß Oxygruppe und Stickstoff auf der gleichen Seite des Cycloheptanringes stehen. Damit ist in Übereinstimmung mit den Versuchen von Fodor und Mitarbb.⁵⁾ für Norscopolin Formel IV und für Scopolin Formel III bewiesen.

Veranlassung für unsere Versuche war die Deutung des Reaktionsmechanismus bei der Umlagerung von Scopin in Scopolin⁴⁾. Diese Umlagerung hatte schon frühzeitig großes Interesse erregt, da man sich von der Kenntnis ihres Verlaufs eine Aufklärung des sterischen Baues von Scopin bzw. Scopolamin erhoffen konnte.

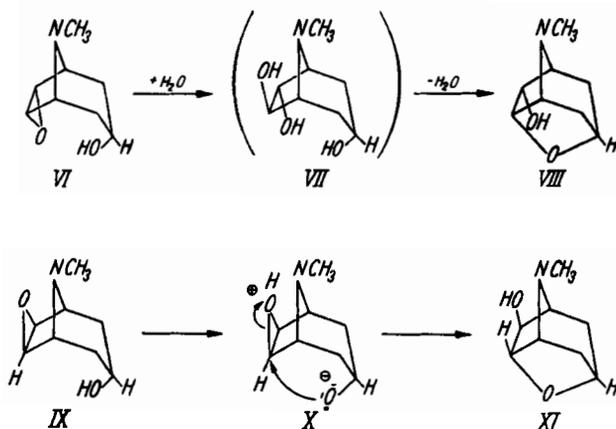
Aus der Leichtigkeit der Umlagerung ließ sich entnehmen, daß die Oxygruppe des Scopins *trans*-Stellung zum Stickstoff einnimmt, was durch spätere Untersuchungen bestätigt wurde. Auch der Epoxydring wurde in älteren Arbeiten gleichfalls als *trans*-ständig zum Stickstoff formuliert (VI), da die Umlagerung zu Scopolin (VIII) nur bei möglichst enger Nachbarschaft beider Substituenten verständlich erschien; als primärer Reaktionsschritt wurde außerdem eine Hydrolyse des Epoxyds zum Glykol VII für wahrscheinlich gehalten.

⁹⁾ Vergl. E. D. Bergmann, Chem. Rev. 53, 309 [1953].

¹⁰⁾ Arch. Pharmaz. 236, 11 [1898]; vergl. auch G. Merling, Liebigs Ann. Chem. 216, 329 [1883]. ¹¹⁾ C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 184, 331 [1927].

¹²⁾ E. D. Bergmann, Y. Hirschberg, S. Pinchas u. E. Zimkin, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 71, 192 [1952]; E. D. Bergmann, E. Zimkin u. S. Pinchas, ebenda 71, 168 [1952].

Demgegenüber ist in neuerer Zeit der Reaktionsverlauf so gedeutet worden, daß die Oxygruppe des Scopins selber durch rückwärtigen nucleophilen Angriff das den Epoxydtring sprengende Agens sei^{13,14}). Der Übergang Scopin-Scopolin würde also als bimolekulare Substitution (S_N2) unter Waldenscher Umkehrung an C-6 bzw. C-7 nach dem Schema (IX \rightarrow XI) ablaufen, wobei sich Parallelen zur Spaltung von Zuckerepoxyden vom Äthylenoxydtyp ergeben¹⁵).



Dieser Reaktionsablauf, der *cis*-Stellung von Epoxydtring und Stickstoff erfordert, hat nunmehr durch den Beweis der räumlichen Formel (XI) für Scopolin eine wesentliche Stütze erfahren, denn nach der älteren Anschauung (VI \rightarrow VIII) müßten sich im Scopolin Oxygruppe und Stickstoff in *trans*-Stellung befinden (VIII).

Das eigenartige Verhalten von Scopolin gegenüber Phosphorpentabromid, das in diesem Fall nicht nur bromierend, sondern auch entmethylierend wirkt – etwa die Hälfte des Reaktionsproduktes besteht aus Nor-bromscopolin¹⁶) –, hängt zweifellos mit der *cis*-Stellung von Oxygruppe und Stickstoffbrücke zusammen. In analoger Weise wird nämlich Valeroidin-hydrobromid, bei dem 6-Oxygruppe und Stickstoffbrücke gleichfalls *cis*-ständig sind, durch die Einwirkung von Thionylchlorid entmethyliert¹⁷). R. C. Cookson¹⁸) hat diesem Reaktionsmechanismus eine Deutung gegeben, die auf der *cis*-Stellung beider Gruppen beruht.

Herrn Professor K. Zeile danke ich für sein Interesse an den Untersuchungen, Herrn Dr. H. Vogel, Analytisches Zentrallaboratorium der Firma C. H. Boehringer Sohn, für die Aufnahme der Spektren. Fräulein E. Moissl und Herrn cand. chem. K. Sturm danke ich für Mithilfe bei den Versuchen.

¹³) G. Fodor, Nature [London] 170, 278 [1952].

¹⁴) J. Meinwald, J. chem. Soc. [London] 1953, 712.

¹⁵) A. K. Bose, D. K. R. Chaudhuri u. A. K. Bhattacharyya, Chem. and Ind. 1953, 869; F. H. Newth, ebenda 1953, 1257; R. C. Cookson, ebenda 1954, 223.

¹⁶) W. Steffens, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 262/34, 205 [1924].

¹⁷) W. F. Martin u. W. Mitchell, J. chem. Soc. [London] 1940, 1155.

¹⁸) Chem. and Ind. 1953, 337.

Beschreibung der Versuche¹⁹⁾

Norscopolin (IV): Zu einer Lösung von 23.6 g Scopolin-hydrobromid (0.1 Mol) und 9 g Natriumhydroxyd (0.225 Mol) in 1000 ccm Wasser ließ man unter Rühren eine Lösung von 31.6 g Kaliumpermanganat (0.2 Mol) in 3000 ccm Wasser in dünnem Strahl zufließen, wobei die Temperatur durch Einwerfen von Eisstückchen auf +20° gehalten wurde. Die Zugabe war nach 15–20 Min. beendet, worauf die Reaktionsmischung noch 2 Stdn. bei Zimmertemperatur aufbewahrt und dann filtriert wurde. Das schwach gelb gefärbte Filtrat wurde mit Salzsäure kongosauer gemacht und i. Vak. auf etwa 100 ccm eingeengt. Nun wurde mit Natriumhydroxyd alkalisch gemacht, mit Pottasche gesättigt und einige Tage lang kontinuierlich mit Äther extrahiert, wobei das Norscopolin aus dem Äther auskristallisierte. Das zunächst anfallende Kristallisat (650 mg) war noch schwach braun gefärbt, zeigte aber bereits den richtigen Schmp. von 206–207° (unter Braunfärbung; Lit.¹⁰⁾ 205–206°). Bei Fortsetzung der Extraktion wurden weitere 5.0 g Norscopolin in Form weißer Nadeln vom Schmp. 206–208° erhalten, die für die Weiterverarbeitung genügende Reinheit besaßen. Die zuletzt extrahierten Anteile (1.25 g) schmolzen bei 197–204°; Gesamtausb. 6.9 g (49% d.Th.). Das Eindampfen der äther. Mutterlaugen lieferte keine nennenswerten Mengen an Norscopolin mehr.

d,l-2-[*p*-Nitrophenyl]-oxazolidin aus Norscopolin (V): 705 mg *d,l*-Norscopolin (0.005 Mol) wurden zusammen mit 755 mg *p*-Nitrobenzaldehyd (0.005 Mol) und 50 ccm trockenem Chlorbenzol im Destillierkolben so erwärmt, daß nach 1½ Stdn. etwa 40 ccm des Lösungsmittels abdestilliert waren. Das Destillat war vom mitgeführten Wasser getrübt. In den Destillationskolben wurden 40 ccm frisches Chlorbenzol gegeben und die Destillation noch einmal in gleicher Weise ausgeführt. Abdestillieren und Zugabe von Chlorbenzol wurden solange wiederholt, bis das Destillat klar blieb, was nach der vierten Destillation der Fall war. Nun wurde der Rest des Lösungsmittels i. Vak. abgedampft, wobei das Oxazolidin kristallisiert zurückblieb: 1.27 g (93%) vom Schmp. 177 bis 179°. Durch einmaliges Umkristallisieren aus Methanol wurde sofort der endgültige Schmp. von 184° erreicht. Das auf diese Weise gereinigte *d,l*-2-[*p*-Nitrophenyl]-oxazolidin aus Norscopolin bildet schwach gelbstichige, lange Nadeln, die durch Sublimation i. Hochvak. bei 120° farblos erhalten werden können.

$C_{14}H_{14}O_4N_2$ (274.3) Ber. C 61.30 H 5.15 N 10.21

Gef. C 61.03 H 4.88 N 10.48 Mol.-Gew. (Rast) 279.5.

¹⁹⁾ Alle Schmelzpunkte unkorrigiert. Mikroanalysen von A. Bernhardt, Max-Planck-Institut f. Kohlenforschung, Mülheim (Ruhr). Das UV-Spektrum wurde mit dem Unicam-Spektrophotometer Modell S. P. 500, das UR-Spektrum mit dem Perkin-Elmer-Spektrophotometer, Modell 21, aufgenommen.