

149. Beweis der Konfiguration des Pseudo-tropins, bzw. des Tropins

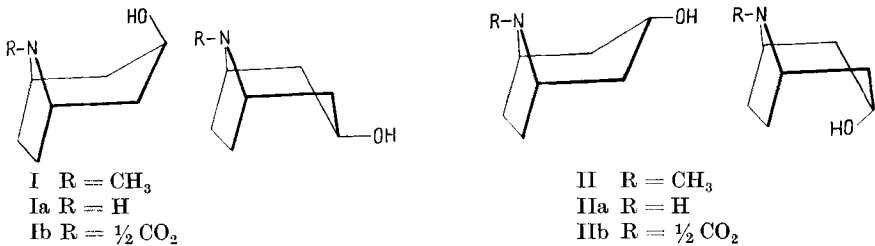
von E. Hardegger und H. Ott.

(I. VII. 53.)

Seit Ende 1951 sind mehrere Arbeiten erschienen, die sich mit der Konfigurationsbestimmung der beiden cis-trans-isomeren Tropanole (I, II) befassen¹⁻⁷). Eines dieser Tropanole (I, II) ist als Tropin, das andere als ψ -Tropin bekannt.

F. L. J. Sixma, C. M. Siegmann & A. C. Beyerman¹) bezeichnen auf Grund der Verseifungsgeschwindigkeiten von Estern des Tropins, des ψ -Tropins und ihrer Methiodide das Tropin als N,O-cis-Tropanol (I) und demzufolge das ψ -Tropin als N,O-trans-Tropanol (II).

Auf die gleiche Zuordnung der Formeln I und II schliesst N. L. Paddock⁵) aus dem Verlauf der Reduktion des Tropan-3-ons (III) mit LiAlH_4 , welche ausschliesslich zu ψ -Tropin führen soll⁸).



Die, wie uns scheint, eingehender begründete, zu Sixma und Mitarbeitern (l. c.) und zu Paddock (l. c.) gegenteilige Ansicht über die Konfiguration von Tropin und ψ -Tropin wird von Fodor & Nador²), von Zenitz und Mitarb.³), von Nickon & Fieser⁴), von Clemo & Jack⁶) und von Bose & Chaudhuri⁷) vertreten.

Diese zweite Gruppe von Autoren schreibt dem Tropin die N,O-trans-Tropanol-Formel II, bzw. dem ψ -Tropin die N,O-cis-Konfiguration I zu, was gestützt wird:

a) mit der an Nor- ψ -tropin-(Ia), nicht aber an Nortropin-Derivaten(IIa) beobachteten $\text{O} \rightleftharpoons \text{N}$ -Acylwanderung, die sich an den

¹) F. L. J. Sixma, C. M. Siegmann & H. C. Beyerman, Proc. K. Ned. Acad. Wet. **54 B**, 452 (1951). Vgl. dazu C. M. Siegmann, Diss. Universität Amsterdam 1952.

²) G. Fodor & K. Nador, Nature **169**, 462 (1952); Soc. **1953**, 721.

³) B. L. Zenitz, C. M. Martini, M. Priznar & F. C. Nachod, Am. Soc. **74**, 5564 (1952).

⁴) A. Nickon & L. F. Fieser, Am. Soc. **74**, 5566 (1952).

⁵) N. L. Paddock, Chem. & Ind. **1953**, 63.

⁶) G. R. Clemo & K. H. Jack, Chem. & Ind. **1953**, 195.

⁷) A. K. Bose & D. K. R. Chaudhuri, Nature **171**, 652 (1953); vgl. dazu R. C. Cookson, Chem. & Ind. **1953**, 337.

⁸) R. Mirza, Nature **170**, 630 (1952).

wenigen bisher genauer untersuchten Beispielen als stereospezifisch erwies¹⁾²⁾);

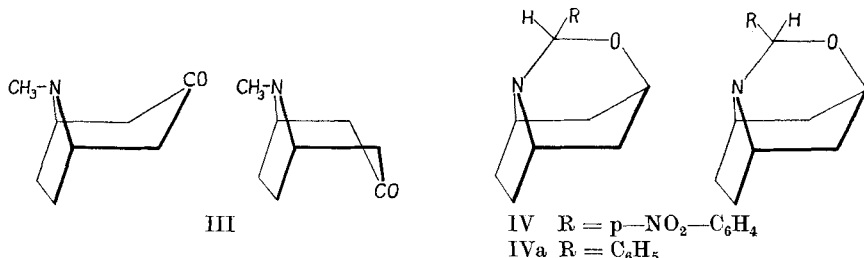
b) mit der Interpretation physikalischer Daten, wie den berechneten und gemessenen Dipolmomenten, die im ψ -Tropin auf einen beträchtlichen Anteil der Wannenform I hinweisen, ferner den Unterschieden der in den IR.-Absorptionsspektren sichtbaren H-Brücken und der Molekularrefraktion von Tropin und ψ -Tropin³⁾⁴⁾);

c) mit der Reduktion des Tropan-3-ons (III) mit Natrium und Alkohol zu ψ -Tropin, welches ein äquatoriales Hydroxyl gemäss der Sesselform von I enthalten soll⁵⁾ unter der Voraussetzung der Zuverlässigkeit von *Bartons Konformations-Analyse*⁶⁾.

Es liegt uns fern, hier die Beweiskraft der oben zitierten Argumente für oder wider die eine oder andere Zuordnung der Formeln I und II zu diskutieren oder gar die Verdienste von *Fodor & Nador* und *Nickon & Fieser* an der Entwicklung der eleganten Methode der Acylwanderung zur Aufklärung stereochemischer Probleme zu schmälern.

Trotzdem muss mit allem Nachdruck darauf hingewiesen werden, dass keine bisher durchgeführte Untersuchung einen handfesten, unanfechtbaren Beweis der Konfiguration des Tropins bzw. ψ -Tropins erbrachte.

Ein solcher Beweis könnte, wie von *C. Schöpf & W. Arnold*⁷⁾ vorgeschlagen und von *A. Nickon & L. F. Fieser* (l. c.) erfolglos versucht wurde, durch Brückenschlag von der Stickstoff- zur Sauerstoff-Funktion an der Wannenform des N,O-cis-Nor-tropanols (Ia) geleistet werden, was uns in überraschend einfacher Weise gelungen ist.



Nor- ψ -tropin-carbamat (Ib) liess sich mit p-Nitro-benzaldehyd⁸⁾ in annähernd quantitativer Ausbeute zum gut kristallisierten, raze-mischen p-Nitrophenyl-tetrahydro-m-oxazin IV vom Smp. 101°

¹⁾ Nature **169**, 462 (1952); Soc. **1953**, 721.

³⁾ Am. Soc. **74**, 5564 (1952).

⁵⁾ *A. K. Bose & D. K. P. Chandhuri* (l. c.).

⁶⁾ *D. H. R. Barton*, Soc. **1953**, 1027, und frühere Mitt.

⁷⁾ A. **558**, 112, Fussnote (1947).

⁸⁾ Mit Benzaldehyd wurde das im Hochvakuum stabile, gut kristallisierte, raze-mische Phenyl-tetrahydro-m-oxazin IVa vom Smp. 34–36° erhalten; an der Luft verschmierte das Präparat im Verlauf einiger Std. unter Wasseraufnahme und Zersetzung.

²⁾ Am. Soc. **74**, 5566 (1952).

⁴⁾ Chem. & Ind. **1953**, 195.

kondensieren¹⁾. Das Oxazin IV lässt sich im Hochvakuum bei 85–90° sublimieren und aus abs. Äther unverändert umkristallisieren; es zeigt im IR. keine OH-, keine NH- und keine C=O-Banden. Die Molekulargewichtsbestimmung nach *Rast* in Campher stimmt mit der Konstitutionsformel IV bestens überein.

Von heisser methanolischer Pikrinsäurelösung wird das Oxazin IV gespalten; das als Spaltstück in guter Ausbeute isolierte Nor- ψ -tropin-pikrat gab in der Mischprobe mit einem authentischen Präparat keine Schmelzpunktserniedrigung.

Diese Tatsachen dürften vorläufig als Beweis für die Oxazin-formel IV und damit für die Konfiguration des ψ -Tropins als N,O-cis-Tropanol-(3) ausreichen.

Die analoge, mit Nor-tropin-carbamat²⁾ (IIb) durchgeführte Kondensation nimmt einen verwickelten Verlauf; das Reaktionsprodukt enthält stets unveränderten p-Nitrobenzaldehyd, neben nicht destillierbaren braunroten Harzen von offenbar höherem Molekulargewicht und kristallisierten, noch nicht näher untersuchten Verbindungen.

Wir danken der *Rockefeller Foundation* in New York für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil³⁾.

Tetrahydro-m-oxazin IV aus Nor- ψ -tropin-carbamat (Ib) und p-Nitrobenzaldehyd. 500 mg Nor- ψ -tropin-carbamat, 520 mg p-Nitrobenzaldehyd und 30 cm³ Chlorbenzol wurden zum Sieden erhitzt. Unter CO₂-Entwicklung entstand eine klare Lösung. Im Verlauf von 2 Std. wurden 25 cm³ Chlorbenzol abdestilliert. Das von azeotrop mitgeführtem Wasser getrübbte Destillat wurde mit Na₂SO₄ getrocknet und wieder zum Destillations-Rückstand gegeben. Eine zweite Destillation gab wieder ein trübes wasserhaltiges Destillat; in der dritten Destillation blieb das Destillat klar.

Aus dem Destillations-Rückstand wurden die leicht flüchtigen Anteile im Vakuum entfernt. Das kristallisierte, rohe Kondensationsprodukt wog 900 mg. Das Präparat kristallisierte aus abs. Äther in gut ausgebildeten quadratischen Blättchen vom Smp. 101°, die im Hochvakuum bei 85–95° sublimierten. Das aus Äther umkristallisierte Analysenpräparat wurde 24 Std. bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

3,826 mg Subst. gaben 9,054 mg CO₂ und 2,133 mg H₂O

3,106 mg Subst. gaben 0,300 cm³ N₂ (23°; 721 mm)

1,800 mg Subst., in 21,651 mg Campher von der molaren Smp.-Erniedrigung 41,57° gelöst, gaben eine Smp.-Erniedrigung von 13,2°

C₁₄H₁₆O₃N₂ Ber. C 64,60 H 6,20 N 10,76% Mol.-Gew. 260

Gef. ,, 64,58 ,, 6,24 ,, 10,57% ,, 262

Nor- ψ -tropin-pikrat und p-Nitrobenzaldehyd aus dem Oxazin IV. 100 mg Oxazin IV und 87 mg Pikrinsäure wurden in 5 cm³ Methanol gelöst. Die Lösung wurde auf dem Wasserbad auf 2 cm³ eingengt und zur warmen Lösung bis zur bleibenden Trübung Äther zugegeben. Beim Erkalten kristallisierte sehr unreines Nor- ψ -tropin-pikrat (Smp. 100–128°), das nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol-Äther bei

¹⁾ Vgl. dazu *L. H. Goodson & H. Christopher*, *Am. Soc.* **72**, 358 (1950).

²⁾ *R. Willstätter*, *B.* **29**, 1579 (1896).

³⁾ Alle Smp. sind korrigiert.

187–188° (131 mg) schmolz und in der Mischprobe mit authentischem Nor- ψ -tropin-pikrat (Smp. 187–188°) keine Smp.-Erniedrigung zeigte.

Die vereinigten Mutterlaugen wurden zur Trockene eingedampft, in Benzol aufgenommen und durch Aluminiumoxyd (II–III) filtriert. Das farblose Filtrat enthielt 50 mg p-Nitrobenzaldehyd vom Smp. 106°.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. Manser) ausgeführt.

SUMMARY.

Bridging the N- and O-functions in nor- ψ -tropine by means of p-nitrobenzaldehyde leads to an oxazine-derivative, which proves the N,O-cis-configuration for the ψ -tropin-group.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

150. Recherches sur la formation et les transformations des esters. V¹).

Sur la réactivité de l'anhydride phosphorique

par E. Cherbuliez, J.-P. Leber et M. Schwarz.

(13 VI 53)

Selon les conceptions développées dans un mémoire antérieur²), la scission alcoolitique du lien P–O–P d'anhydrides phosphoriques partiels, que possèdent l'acide pyrophosphorique et les acides polyphosphoriques, constitue une des étapes de l'estérification « directe » de l'acide orthophosphorique avec les alcools. Vu l'importance de la scission de ce groupement P–O–P, nous avons étudié le comportement de l'anhydride phosphorique vis-à-vis de corps représentant 4 types fonctionnels, à savoir: l'acide phosphorique, un ester phosphorique neutre (phosphate d'éthyle), les alcools et les amines.

I. Anhydride phosphorique et acide phosphorique³).

La dissolution de l'anhydride phosphorique dans PO₄H₃ fondu⁴) s'accompagne d'une phosphorolyse avec fixation d'acide phosphorique. Cette réaction, rapide au début, conduit finalement à l'acide pyrophosphorique selon l'équation globale:



¹) IVe communication, Helv. **36**, 910 (1953).

²) E. Cherbuliez & J.-P. Leber, Helv. **35**, 644 (1952).

³) Communication préliminaire: E. Cherbuliez & J.-P. Leber, Arch. Sci. **4**, 387 (1951).

⁴) Nous devons à l'obligeance de la *Fonte Electrique S.A.* à Bex une certaine quantité d'acide orthophosphorique pur, cristallisé, et nous renouvelons ici à cette Maison nos remerciements.