

## 188. Über zwei stereoisomere optisch aktive 3,6-Dioxytropane und die Identifizierung des Valeroidins<sup>1)</sup>.

4. Mitteilung über Alkaloid-Synthesen

von A. Stoll, A. Lindenmann und E. Jucker.

(20. VIII. 53.)

Bei der Untersuchung der Alkaloide von *Duboisia myoporoides* konnten *G. Barger, Wm. F. Martin & Wm. Mitchell* ausser Scopolamin (Hyoscin) vier weitere Alkaloide: Tigloidin,  $C_{13}H_{21}O_2N$ ; Valeroidin,  $C_{13}H_{23}O_3N$ ; Poroidin,  $C_{12}H_{21}O_2N$ , und Isoporoidin,  $C_{12}H_{21}O_2N$ , isolieren<sup>2)</sup>. In späteren Untersuchungen beschäftigten sich *Wm. F. Martin & Wm. Mitchell*<sup>3)</sup> in erster Linie mit der Aufklärung der Konstitution des Valeroidins, das bei der alkalischen Hydrolyse in äquimolekularem Verhältnis Isovaleriansäure und ein Dioxytropan liefert. Damit identisches Dioxytropan ist schon 1933 von *O. Wolfes & O. Hromatka*<sup>4)</sup> aus javanischen Cocablättern isoliert worden. Im Valeroidin ist somit eine Hydroxylgruppe des Dioxytropans mit Isovaleriansäure verestert.

Es war indessen nicht gelungen, die Stellung der beiden Hydroxylgruppen im Tropangerüst dieses Dioxytropans zu bestimmen. Aus Analogiegründen hat man ein Hydroxyl an C 3 und das zweite an C 6 placiert. Die Stellungen 1 und 5 wurden von vornherein ausgeschlossen, da Valeroidin durch Kaliumpermanganat zu einer neutralen Verbindung  $C_{13}H_{19}O_4N$ , die als inneres Urethan aufzufassen ist, oxydiert wurde. Die Leichtigkeit, mit der ihre Bildung erfolgt, macht einen Ringchluss vom Stickstoffatom zum C-Atom 1 bzw. 5 unwahrscheinlich<sup>5)</sup>.

In den Arbeiten der englischen Forscher wurde demnach dem Valeroidin die Struktur eines 3-Isovaleroyl-6-oxytropins zugeschrieben (Formel I) und das erwähnte innere Urethan demzufolge nach II formuliert.

In der ersten Mitteilung dieser Reihe<sup>6)</sup> haben wir die Synthese des 3,6-Dioxytropans aus Äpfelsäuredialdehyd beschrieben. Wir haben damals in Aussicht gestellt, diese Base, die sich sehr wahrscheinlich aus mehreren Stereoisomeren zusammensetzt, in optisch aktive Formen aufzuteilen. Damit bot sich die Möglichkeit, das

<sup>1)</sup> 3. Mitteilung dieser Reihe, *Helv.* **36**, 1500 (1953).

<sup>2)</sup> *G. Barger, Wm. F. Martin & Wm. Mitchell*, *Soc.* **1937**, 1820; **1938**, 1685.

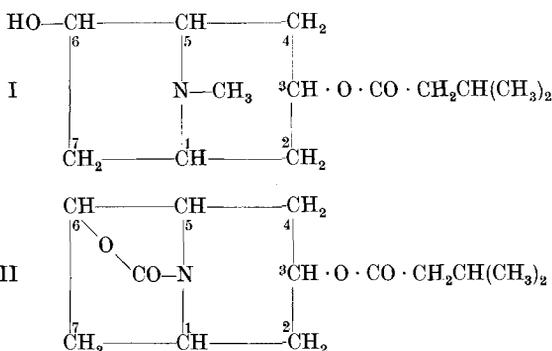
<sup>3)</sup> *Wm. F. Martin & Wm. Mitchell*, *Soc.* **1940**, 1155.

<sup>4)</sup> *O. Wolfes & O. Hromatka*, *Merck's Jahresber.* **47**, 45 (1933).

<sup>5)</sup> *Wm. F. Martin & Wm. Mitchell*, *Soc.* **1940**, 1155; *Wm. F. Mitchell & E. M. Trautner*, *Soc.* **1947**, 1330.

<sup>6)</sup> *A. Stoll, B. Becker & E. Jucker*, *Helv.* **35**, 1263 (1952).

Dioxytropaan aus javanischen Cocablättern und das damit identische Alkamin des Valeroidins mit synthetischen Produkten, bei denen die Stellungen der Oxygruppen bekannt sind, zu vergleichen. Dieses Vorhaben ist inzwischen verwirklicht worden, und es gelang, die Identität eines optisch aktiven, totalsynthetisch gewonnenen 3,6-Dioxytropans mit dem Naturprodukt<sup>1)</sup> festzustellen, womit die Struktur des Dioxytropans aus javanischen Cocablättern und aus Valeroidin eindeutig bewiesen ist.



Vor kurzem ist eine Publikation von *G. Fodor, Oe. Kovács & L. Mészáros*<sup>2)</sup> erschienen, in der Scopolamin durch katalytische Hydrierung und Hydrolyse zum „DL-3,6-Dioxytropaan“ abgebaut werden konnte. Diese optisch inaktive Base war identisch mit dem von uns seinerzeit hergestellten Produkt<sup>3)</sup>. Es konnte über seine D-weinsauren Salze gespalten werden, wobei sich eine linksdrehende Form vom Smp. 210° und  $[\alpha]_D^{27} = -23,3^\circ$  (abs. Äthanol) als identisch mit dem Alkamin des Valeroidins und dem Dioxytropaan aus Cocablättern erwies<sup>2)</sup>. An einer in der vorliegenden Arbeit totalsynthetisch hergestellten optisch aktiven Base wurden die Befunde von *Fodor* und Mitarbeitern bestätigt; darüberhinaus wurde zum erstenmal die Totalsynthese eines einfachen Valeroidinderivates ermöglicht.

#### a) Optisch aktive 3,6-Dioxytropane.

Zur Trennung von optisch aktiven 3,6-Dioxytropanen bereiteten wir das Salz des inaktiven 3-Oxo-6-oxy-tropans (6-Oxytropaanon)<sup>3)</sup> mit der 3-Brom-[D-campher]-7-sulfonsäure. Aus dem Gemisch der möglichen Diastereoisomeren kristallisierten als Salze mit 3-Brom-[D-campher]-7-sulfonsäure ein (-)3-Oxo-6-oxytropaan<sup>4)</sup> aus Aceton

<sup>1)</sup> Herrn Dr. *Wm. Mitchell* möchten wir auch an dieser Stelle für die lebenswürdige Überlassung von ausreichenden Mengen des Dioxytropans aus Valeroidin und aus javanischen Cocablättern, sowie von Valeroidin-hydrobromid, unseren verbindlichen Dank aussprechen.

<sup>2)</sup> *G. Fodor, Oe. Kovács & L. Mészáros*, Research **5**, 534 (1952).

<sup>3)</sup> *A. Stoll, B. Becker & E. Jucker*, Helv. **35**, 1263 (1952).

<sup>4)</sup> Die in Klammern gesetzten Vorzeichen (+) und (-) beziehen sich lediglich auf den Drehsinn der betreffenden Verbindung und sagen über die Konfiguration nichts aus.

in rhombischen Platten vom Smp. 200–202° und das entsprechende Salz eines (+)3-Oxo-6-oxytropans aus einem Gemisch von Aceton und Äther in feinen, zu Büscheln vereinigten Nadeln. Smp. 175–177°.

Aus den beiden getrennten bromcamphersulfonsauren Salzen haben wir mit Bariumhydroxyd die Basen regeneriert und so zwei bisher unbekannte, optisch aktive 3-Oxo-6-oxytropane erhalten, die beide aus einem Gemisch von Benzol und Petroläther (1:1) in oft zu Büscheln vereinigten Nadeln kristallisieren.

Das (–)3-Oxo-6-oxytropan schmilzt bei 129–130°.  $[\alpha]_D^{20} = -22,8^\circ \pm 2^\circ$  (in Wasser).

Das (+)3-Oxo-6-oxytropan schmilzt bei 129–130°.  $[\alpha]_D^{20} = +48,6^\circ \pm 2^\circ$  (in Wasser).

Die beiden optisch aktiven 3-Oxo-6-oxytropane, die nicht Antipoden sein müssen, wurden im Hydrierautoklaven mit *Raney-Nickel* als Katalysator hydriert, wobei aus dem (–)3-Oxo-6-oxytropan ein (+)3,6-Dioxytropan, aus dem (+)3-Oxo-6-oxytropan ein (–)3,6-Dioxytropan hervorging. Die rechtsdrehende Base, die aus einem Gemisch von Äthanol und Äther in prachtvollen, meist dreieckigen Platten (Fig. 1) kristallisiert, besitzt den Smp. 211–213° und die optische Drehung  $[\alpha]_D^{21} = +18,3^\circ \pm 2^\circ$  (in Wasser).

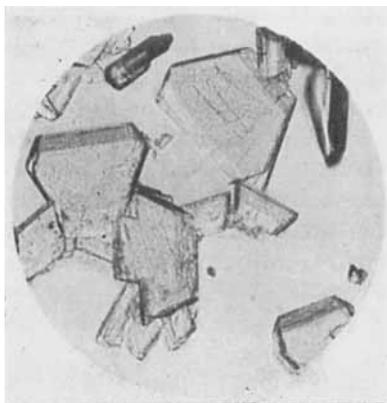


Fig. 1.

(+)3,6-Dioxytropan aus Äthanol-Äther  
(1:5).

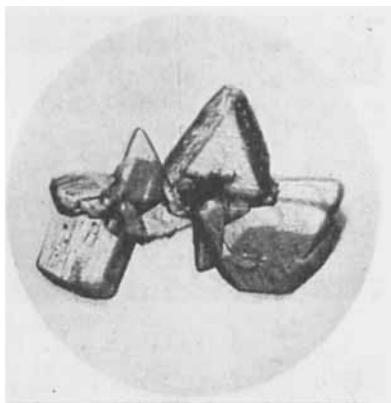


Fig. 2.

(–)3,6-Dioxytropan aus Äthanol-Äther  
(1:5).

Die linksdrehende Base wurde beim Umkristallisieren aus einem Gemisch von Alkohol-Äther in schönen, massiven Platten (Fig. 2) vom Smp. 212–213°,  $[\alpha]_D^{21} = -16,1^\circ \pm 2^\circ$  (in Wasser) erhalten. Deren Misch-Smp. mit dem Alkamin des Valeroidins ergab keine Depression. Da andererseits der Misch-Smp. mit synthetischem (+)3,6-Dioxytropan eine starke Depression (182–185°) aufwies, so ist bewiesen, dass das

Alkamin des Valeroidins [ $(-)$ 3 $\alpha$ ,6 $\beta$ -Dioxytropan]<sup>1)</sup> und das natürlich vorkommende optisch aktive 3,6-Dioxytropan<sup>2)</sup> mit dem synthetischen  $(-)$ 3,6-Dioxytropan identisch sind.

b) Optisch aktive 3,6-Dioxytropan-di-  
isovaleriansäureester.

Da die Herstellung des Mono-isovaleriansäureesters des Dioxytropans bisher weder durch partielle Veresterung der Dioxyverbindung noch durch partielle Verseifung des entsprechenden Di-esters gelang, haben wir die Di-isovaleriansäureester der beiden synthetischen 3,6-Dioxytropane hergestellt und sie mit dem Isovaleriansäureester des natürlichen Valeroidins verglichen. Durch Umsatz von  $(-)$ 3,6-Dioxytropan-hydrobromid mit Isovaleriansäurechlorid erhielten wir einen 3,6-Dioxytropan-di-isovaleriansäureester vom Smp. 176–177° und  $[\alpha]_D^{20} = +21,2^{\circ} \pm 2^{\circ}$  (in Wasser). Der durch Umsatz von natürlichem Valeroidin-hydrobromid mit Isovaleriansäurechlorid nach *Wm. F. Martin & Wm. Mitchell*<sup>3)</sup> hergestellte Valeroidin-isovaleriansäureester war mit unserem synthetischen Produkt identisch. Die Frage, welches Hydroxyl im Valeroidin mit Isovaleriansäure verestert ist, bleibt vorläufig noch offen. Die bisherige Annahme, dass die Isovaleriansäure am C 3 des Dioxytropans sitze, beruht lediglich auf Analogie-Überlegungen.

Der entsprechende Di-ester des  $(+)$ 3,6-Dioxytropans mit Isovaleriansäure zeigte in Form des Hydrobromids denselben Schmelzpunkt (177–178°) wie die entsprechende Verbindung aus natürlichem Valeroidin; der Misch-Smp. der beiden Hydrobromide wies jedoch eine deutliche Depression auf. Die beiden Di-ester unterscheiden sich überdies deutlich in der optischen Drehung; das Hydrobromid des  $(+)$ 3,6-Dioxytropan-di-isovaleriansäureesters zeigte eine negative Drehung von  $[\alpha]_D^{20} = -13,6^{\circ} \pm 2^{\circ}$  (in Wasser).

Unsere experimentellen Ergebnisse bestätigen, dass das von uns synthetisch hergestellte linksdrehende 3,6-Dioxytropan in der Konfiguration an C 3 und C 6 mit dem Alkamin des Valeroidins übereinstimmt und infolgedessen im Sinne der Erwägungen *Fodor's et al.*<sup>4)</sup> als  $(-)$ 3 $\alpha$ ,6 $\beta$ -Dioxytropan zu bezeichnen ist; über die räumliche Anordnung der Substituenten an diesen beiden Asymmetriezentren der rechtsdrehenden Base können wir uns zur Zeit noch nicht äussern.

<sup>1)</sup> Diese Bezeichnung wurde von *Gabor Fodor & Karoly Nador* (Soc. 1953, 721) im Einverständnis mit den Herausgebern des Journal of the Chemical Society vorgeschlagen. Dabei wird das N-Atom als Bezugspunkt angenommen, und Substituenten des Tropanrings, die sich auf derselben Seite befinden, werden als  $\beta$ -ständig bezeichnet, als  $\alpha$ -ständig dagegen, wenn sie sich auf der entgegengesetzten Seite befinden.

<sup>2)</sup> Die früheren Untersuchungen von *G. Barger, Wm. F. Martin & Wm. Mitchell* (Soc. 1937, 1820) hatten die Identität des Valeroidin-Alkamins und des Dioxytropans aus den javanischen Cocoblättern [*O. Wolfes & O. Hromatka, Merck's Jahresber.* 47, 45 (1933)] bereits eindeutig bewiesen.

<sup>3)</sup> *Wm. F. Martin & Wm. Mitchell*, Soc. 1940, 1155.

<sup>4)</sup> Loc. cit.

## Experimenteller Teil.

1. Optisch aktive Komponenten aus synthetischem 3-Oxo-6-oxytropan. 2 g 3-Oxo-6-oxytropan löste man in 20 cm<sup>3</sup> Methanol und versetzte mit einer Lösung von 4,08 g 3-Brom-[D-campher]-7-sulfonsäure in 19 cm<sup>3</sup> Wasser. Die Lösung blieb kurze Zeit bei Zimmertemperatur stehen, wurde dann bei 50° im Vakuum vollständig zur Trockne eingedampft und der sirupartige Rückstand bis zur Gewichtskonstanz im Vakuum über Phosphorpenoxyd getrocknet, worauf er nach Zugabe von wenig Aceton durchkristallisierte. Man löste nun das Salz in 1600 cm<sup>3</sup> heissem Aceton, entfärbte die Lösung durch Zusatz von Tierkohle und engte auf 450 cm<sup>3</sup> ein. Beim Stehen bei Zimmertemperatur kristallisierte die Hauptmenge des 3-Brom-[D-campher]-7-sulfonats des (-)3-Oxo-6-oxytropans in Form von rhombischen Platten, die nach wiederholtem Umkristallisieren aus Aceton bei 200—202° schmolzen.

C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> O <sub>6</sub> NBrS (466,39)	Ber. C 46,35 Gef. „ 46,35	H 6,05 „ 6,28	N 3,00 „ 3,05	Br 17,14 „ 16,89	S 6,87% „ 7,16%
---	------------------------------	------------------	------------------	---------------------	--------------------

Durch Einengen der Mutterlauge gelang es, das leichter lösliche 3-Brom-[D-campher]-7-sulfonat des (+)3-Oxo-6-oxytropans ebenfalls in Form von feinen zu Büscheln vereinigten Nadeln zur Kristallisation zu bringen. Aus Aceton/Äther umkristallisiert, schmolz das Salz bei 175—177°.

C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> O <sub>6</sub> NBrS (466,39)	Ber. C 46,35 Gef. „ 46,25	H 6,05 „ 6,07	N 3,00 „ 3,20	Br 17,14 „ 16,63	S 6,87% „ 6,65%
---	------------------------------	------------------	------------------	---------------------	--------------------

Zur Darstellung des freien (-)3-Oxo-6-oxytropans löste man 1 g des 3-Brom-[D-campher]-7-sulfonats vom Smp. 200—202° in 8 cm<sup>3</sup> Wasser, versetzte unter Eiskühlung mit 10 cm<sup>3</sup> gesättigter Bariumhydroxydlösung und sättigte mit Kochsalz, worauf man vom entstandenen Niederschlag abfiltrierte und das Filtrat mit 45 cm<sup>3</sup> Chloroform auszog. Der über Natriumsulfat getrocknete Chloroformextrakt wurde im Vakuum abgedampft und der Rückstand wiederholt aus einem Gemisch von Benzol und Petroläther (1:1) umkristallisiert. Das analysenreine (-)3-Oxo-6-oxytropan kristallisiert in Nadeln, die oft zu Büscheln vereinigt sind, und besitzt den Smp. 129—130°.  $[\alpha]_D^{20} = -22,8^{\circ} \pm 2^{\circ}$  (in Wasser).

C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> O <sub>2</sub> N (155,19)	Ber. C 61,90 Gef. „ 62,04	H 8,45 „ 8,31	N 9,03% „ 9,05%
---	------------------------------	------------------	--------------------

Die Darstellung des (+)3-Oxo-6-oxytropans erfolgte ganz analog. Das reine, aus einem Gemisch von Benzol und Petroläther (1:1) umkristallisierte (+)3-Oxo-6-oxytropan schmilzt bei 129—130°. Der Misch-Smp. mit der linksdrehenden Base zeigt eine Depression auf 121—123°.  $[\alpha]_D^{20} = +48,6^{\circ} \pm 2^{\circ}$  (in Wasser).

C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> O <sub>2</sub> N (155,19)	Ber. C 61,90 Gef. „ 62,08	H 8,45 „ 8,05	N 9,03% „ 9,15%
---	------------------------------	------------------	--------------------

2. Die Darstellung optisch aktiver 3,6-Dioxytropane. 220 mg (-)3-Oxo-6-oxytropan wurden in 20 cm<sup>3</sup> abs. Äthanol gelöst und im Autoklaven mit Raney-Nickel als Katalysator bei 40° und 60 at während 5 Std. hydriert. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator und Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand aus einem Gemisch von Äthanol/Äther (1:5) wiederholt umkristallisiert. Er bildete schön ausgebildete Platten des reinen (+)3,6-Dioxytropans (Fig. 1), das bei 211—213° schmolz.  $[\alpha]_D^{21} = +18,3^{\circ} \pm 2^{\circ}$  (in Wasser). Die Base ist vom Alkamin des Valeroidins verschieden; Misch-Smp. 181—185°.

C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub> N (157,21)	Ber. C 61,12 Gef. „ 60,96	H 9,62 „ 9,35	N 8,91% „ 8,97%
---	------------------------------	------------------	--------------------

Das (-)3,6-Dioxytropan wurde ganz analog durch Hydrierung von (+)3-Oxo-6-oxytropan gewonnen. Beim Umkristallisieren aus Äthanol/Äther (1:5) erhielt man das (-)3,6-Dioxytropan als farblose Platten (Fig. 2) vom Smp. 212—213° und der optischen Drehung  $[\alpha]_D^{21} = -16,1^{\circ} \pm 2^{\circ}$  (in Wasser). Die Base erwies sich als mit dem Alkamin des Valeroidins identisch. Der Misch-Smp. lag bei 212—213°, während der Misch-Smp. mit synthetischem (+)3,6-Dioxytropan eine Depression auf 182—185° ergab.

C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub> N (157,21)	Ber. C 61,12 Gef. „ 61,13	H 9,62 „ 9,48	N 8,91% „ 9,01; 8,94%
---	------------------------------	------------------	--------------------------

3. Darstellung der Di-isovaleriansäureester von (+)3,6-Dioxytropan und von (-)3,6-Dioxytropan. 130 mg (+)3,6-Dioxytropan-hydrobromid wurden mit 0,2 cm<sup>3</sup> Isovaleriansäurechlorid versetzt und 3 Std. auf 130° erhitzt. Man kühlte das Reaktionsprodukt ab, goss es in 10 cm<sup>3</sup> Wasser und entfernte die aus dem unverbrauchten Säurechlorid entstandene Isovaleriansäure durch mehrmaliges Ausschütteln mit im ganzen 60 cm<sup>3</sup> Äther. Die wässrige Lösung wurde mit Pottasche alkalisch gemacht (pH 9), mit Kochsalz gesättigt und mit insgesamt 50 cm<sup>3</sup> Chloroform extrahiert. Durch Eindampfen des über Natriumsulfat getrockneten Chloroformextraktes und Trocknen des Rückstandes im Vakuum über Phosphorpentoxyd erhielt man den (-)3,6-Dioxytropan-di-isovaleriansäureester als amorphe Masse. Man leitete nun in seine Lösung in 20 cm<sup>3</sup> abs. Chloroform so lange trockenen Bromwasserstoff ein, bis das pH 3 betrug. Das Lösungsmittel wurde darauf im Vakuum verdampft, der Rückstand im Vakuum über Kaliumhydroxyd getrocknet, in wenig abs. Äthanol aufgenommen, mit Tierkohle entfärbt und durch Zusatz von Äther zur Kristallisation gebracht. Beim Umkristallisieren aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch erschien das (-)3,6-Dioxytropan-di-isovaleriansäureester-hydrobromid in Nadeln vom Smp. 177—178°.  $[\alpha]_D^{20} = -13,6^{\circ} \pm 2^{\circ}$  (in Wasser).

$C_{18}H_{22}O_4NBr$ (406,37)	Ber. C 53,20 Gef. ,, 52,92	H 7,94 ,, 7,90	N 3,45 ,, 3,48	Br 19,67% ,, 19,87%
----------------------------------	-------------------------------	-------------------	-------------------	------------------------

Der Misch-Smp. dieses Produktes mit (+)3 $\alpha$ ,6 $\beta$ -Dioxytropan-di-isovaleriansäureester-hydrobromid, das aus Valeroidin hergestellt war, zeigte eine Depression auf 169—174°.

Zur Darstellung des (+)3,6-Di-isovaleriansäureesters erhitzte man 207 mg synthetisch hergestelltes (-)3,6-Dioxytropan-hydrobromid mit 0,3 cm<sup>3</sup> Isovaleriansäurechlorid 3 Std. auf 130—135°, arbeitete den Ansatz, wie für das linksdrehende Isomere beschrieben wurde, auf und führte den Di-ester in das Hydrobromid über. Reines (+)3,6-Dioxytropan-di-isovaleriansäureester-hydrobromid kristallisiert in Nadeln und schmilzt bei 176—177°.  $[\alpha]_D^{20} = +21,2^{\circ} \pm 2^{\circ}$  (in Wasser).

$C_{18}H_{22}O_4NBr$ (406,37)	Ber. C 53,20 Gef. ,, 53,43	H 7,94 ,, 7,92	N 3,45 ,, 3,53	Br 19,67% ,, 19,59%
----------------------------------	-------------------------------	-------------------	-------------------	------------------------

Dieses Präparat ist mit dem nach *Martin & Mitchell*<sup>1)</sup> hergestellten Valeroidin-isovaleriansäureester-hydrobromid identisch. Die Mischung beider Präparate schmolz bei 177—178°.

### Zusammenfassung.

Ausgehend vom synthetischen, optisch inaktiven 3-Oxo-6-oxytropan sind über die 3-brom-[D-campher]-7-sulfonsauren Salze ein linksdrehendes und ein rechtsdrehendes Stereoisomeres hergestellt worden. Die katalytische Reduktion des (+)3-Oxo-6-oxytropans führte zu (-)3,6-Dioxytropan, das mit dem Alkamin des natürlichen Valeroidins identisch ist. Dementsprechend führt die Hydrierung des (-)3-Oxo-6-oxytropans zu einem (+)3,6-Dioxytropan, das vom Alkamin des Valeroidins sterisch verschieden ist.

Synthetisches (-)3,6-Dioxytropan und (+)3,6-Dioxytropan wurden durch Behandeln mit Isovaleriansäurechlorid in die entsprechenden Di-isovaleriansäureester übergeführt, wobei sich der aus dem (-)3,6-Dioxytropan entstandene (+)3,6-Dioxytropan-di-isovaleriansäureester mit dem Isovaleriansäureester des natürlichen Valeroidins als identisch erwies. Diese Untersuchungen ermöglichten die eindeutige Aufklärung der Struktur des Valeroidin-Alkamins und die erstmalige totalsynthetische Herstellung eines einfachen Valeroidin-Derivates.

Pharmazeutisch-Chemisches Laboratorium  
*Sandoz*, Basel.

<sup>1)</sup> *Wm. F. Martin & Wm. Mitchell, Soc. 1940, 1155.*