

b) Aus nach *Robertson & Lamb*¹⁾ bereiteter Dimethyl-galaktose VI wurde auf analogem Wege ein Osazon vom Smp. 190–192° erhalten; Misch-Smp. mit dem oben erwähnten Osazon sowie mit einer von *Reber & Reichstein*²⁾ auf anderem Wege erhaltenen Substanzprobe ebenso. $[\alpha]_D^{26} = +8,20 \pm 4^{\circ}$ ($c = 0,4882$ in Pyridin, 16 Std., konst.).

4,95 mg Subst. in 1,0140 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{26} = +0,04^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

$[\alpha]_D^{26} = +18,6^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,7002$ in Alkohol).

7,10 mg in 1,0140 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{26} = +0,13^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zusammenfassung.

Benzoylierung von D-Galaktose-diäthylmercaptal in wässriger Lösung liefert 4,5,6-Tribenzoyl-D-galaktose-diäthylmercaptal.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel,
Vorsteher: Prof. Dr. T. Reichstein.

113. Konfigurationsbeweis des Cocains.

4. Mitteilung³⁾ über Stereochemie der Tropanalkaloide
von **Ö. Kovács, G. Fodor**⁴⁾ und **I. Weisz**.

(28. II. 54.)

Die Bestimmung der Konfigurationen des Tropin-Pseudotropin-Epimerenpaares⁵⁾ und die Korrelation von Scopolamin mit Valeroidin³⁾ konnte unlängst durchgeführt werden. Im Falle der weitaus komplizierter aufgebauten Cocain-Epimeren I und II liess sich die Raumstruktur weitgehend⁶⁾ klären. Da N-Acetyl-nor-*ψ*-ecgonin-äthylester einer umkehrbaren N→O-Acylwanderung⁷⁾ zugänglich ist, kann sich die C₃-OH-Gruppe nur in syn-(β)-Lage zum Ring-N befinden; das entsprechende nor-Ecgonin-Epimere lieferte hingegen kein Produkt vom Aminoestersalz-Charakter. Diese Tatsache werteten wir als Stütze der Annahme *Willstätter's*⁸⁾ bezüglich der C₃-Epimerie von I und II⁶⁾.

¹⁾ *G. J. Robertson & R. A. Lamb*, Soc. **1934**, 1321.

²⁾ *F. Reber & T. Reichstein*, **28**, 1164 (1945).

³⁾ 3. Mitt., *G. Fodor & Ö. Kovács*, Soc. **1953**, 2341.

⁴⁾ Vorgetragen an der Winterversammlung der Schweiz. Chemischen Gesellschaft vom 28. Februar 1954 in Zürich und veröffentlicht laut besonderem Beschluss des Redaktionskomitees.

⁵⁾ *G. Fodor & K. Nádor*, Nature **169**, 462 (1952); Soc. **1953**, 721.

⁶⁾ *G. Fodor*, Nature **170**, 278 (1952); *G. Fodor & Ö. Kovács*, Soc. **1953**, 724.

⁷⁾ Der intramolekulare Mechanismus dieses Vorganges ist einerseits durch die Bildung laugelösllicher Intermediären (*Fodor & Kiss*, Am. Soc. **72**, 3495 (1950)), andererseits durch die Synthese des kristallinen Mg-Salzes eines 2-Phenyl-2-oxy-oxazolidins aus einem 2-Oxazolidon von *K. Koczka* (Kandidaten-Dissertation, Szeged 1954) bewiesen worden. Der stereospezifische Verlauf der Reaktion bei den Epimeren 2-Acylamino-*c*-pentanolen (*G. Fodor & J. Kiss*, Soc. **1952**, 1589) gilt als zusätzliche Stütze hierfür.

⁸⁾ *R. Willstätter, O. Wolfes & R. Mäder*, A. **434**, 111 (1923).

Die relative Lage der COOH- und OH-Gruppen von I und II zueinander konnte auf verschiedenen Wegen (u. a. durch Vergleich der Acylwanderungsreaktionen an den Benzoyl-2-amino-3-tropanolen aus I und II, Bildung eines cyclischen Acetals IV aus Ecgoninol (IIIa) usw.) sichergestellt werden. Auf Grund dieser Ergebnisse wurde für ψ -Cocain die Struktur des (+)-2 α -Carbomethoxy-3 β -benzoyloxy-tropans (II) angegeben, während wir für Cocain die des (-)-2 α -Carbomethoxy-3 α -benzoyloxy-tropans vorschlugen¹⁾.

Der einzige Vorbehalt, der gegen diese zweite Annahme sich erheben liess, ist, dass die Konfigurationsbestimmung der C₃-OH-Gruppe im Cocain sich bloss auf einen negativen Beweis stützt, der eine Entscheidung nur im Falle der Möglichkeit von nur zwei (und nicht von vier) epimeren Formen erlaubt. Aus diesem Grunde²⁾ wurden unsere Untersuchungen fortgesetzt.

Zwecks Eliminierung der C₃-OH-Gruppen aus I und II bzw. ihrer Abkömmlinge führten wir Ecgoninol (III) und ψ -Ecgoninol (V) in die entsprechenden Chlormethylderivate VI und VII über.

Die Hydrogenolyse gestaltete sich beim Ecgoninolderivat viel leichter, liess sich aber auch bei dem ψ -Ecgoninolderivat durch Druckhydrierung ausführen. Die Strukturen VIII und IX wurden sofort durch die gleiche Drehungsrichtung und das gleiche Drehungsvermögen von III und VIII bzw. von V und IX gestützt. VIII liess sich mit Aceton und Al-Isopropylat zu einem Keton X dehydrieren, während IX sich nur durch Chromsäure oxydieren liess und ein zweites Keton XI (aber keinen Aldehyd) lieferte. X konnten wir im alkalischen Medium in ein linksdrehendes Oxim überführen, das aber bei der sauren Hydrolyse nicht das ursprüngliche, sondern das epimere Keton XI lieferte. Letzteres liess sich dagegen ohne Konfigurationsänderung umkehrbar oximieren.

VIII und IX und folglich auch Cocain und ψ -Cocain unterscheiden sich ausschliesslich in der Konfiguration am C₂-Atom, folglich sind beide ψ -Tropinderivate.

Die syn-Stellung der C₃-OH-Gruppe in VIII, folglich auch in I, ergab sich auch aus folgenden zusätzlichen Beweisführungen.

N-Benzoyl-nor-ecgonin konnte – wenn auch nur unter energiereichen Bedingungen – in das bekannte Hydrochlorid des O-Benzoylderivates umgelagert werden. Der umgekehrte Vorgang (Benzoylwanderung O \rightarrow N) ist unlängst von *Findlay*³⁾ beobachtet worden.

¹⁾ *G. Fodor*, *Nature* **170**, 278 (1952); *G. Fodor & Ö. Kovács*, *Soc.* **1953**, 724.

²⁾ Privatmitteilungen von *G. Stork* (15. Oktober 1952) und *W. Hüchel* (24. Januar 1953) wiesen darauf hin, dass das Ausbleiben der Acylwanderung entweder durch die Dehydratation des Nor-ecgonins oder durch die abschirmende Wirkung der cis-ständigen Carbäthoxy-Gruppe verursacht sein dürfte.

³⁾ *S. P. Findlay*, *Am. Soc.* **75**, 4624 (1953).

Beide 2-Methyl-3-tropanole (VIII und IX) wurden über die N-Cyanverbindungen in die 2-Methyl-nor-tropanole überführt. Diese lieferten N-Acylderivate, die sich leicht und umkehrbar zu den O-Estern umlagern liessen. Unter Einwirkung von p-Nitrobenzaldehyd¹⁾ entstand ähnlicherweise aus jedem Epimeren reversibel je ein m-Oxazinderivat (XII bzw. XIII). Sowohl XII wie auch XIII müssen infolge des neu entstandenen asymmetrischen μ -C-Atoms Diastereomeren-Gemische darstellen, deren Trennung vorläufig dahingestellt bleiben soll.

Hiedurch kommt in Anbetracht der früher bewiesenen²⁾ cis-Lage der OH- und COOH-Gruppen im Cocain dem Cocain die Konfiguration des 2 β -Carbomethoxy-3 β -benzoyloxy-tropans (I) zu; für ψ -Cocain erwies sich die eingangs²⁾ angegebene Raumstruktur II als völlig richtig.

Obwohl diese Versuchsergebnisse von voller Beweiskraft sind, sei noch auf einige weitere Beobachtungen in dieser Beziehung hingewiesen.

2 β -Chlormethyl-3 β -tropanol (VI) geht oberhalb der Temperatur des Smp. (80°) in ein Hydrochlorid über. Diese Halogenwasserstoffabspaltung konnte auch durch Erwärmen der Chlormethyl-base VI in Benzol oder durch Kochen mit Äthanol-NaHCO₃ bewirkt werden.

Zunächst kamen folgende vier Strukturmöglichkeiten in Betracht: a) ein 3-Tropanolderivat mit einer semicyclischen Doppelbindung; b) ein bimolekular gebildetes bis-quaternäres Tropiniumchlorid; c) der innere Äther XIV des Ecgoninols und d) der bimolekulare bis-Äther des Ecgoninols.

Da die Substanz sich nicht einmal unter 80 Atm. Druck und 80° hydrieren liess und gar keine Additionsreaktionen zeigte, ausserdem ein starkes Drehungsvermögen aufwies, so ist die erste Möglichkeit auszuschliessen.

Die Chlormethylbase VI reagiert in der Kälte mit Methyljodid überhaupt nicht; beim Erwärmen der Mischung entsteht anstatt eines Methojodids der dehydrohalogenierte Körper.

Andererseits erfolgte beim Erwärmen der O-acetylierten Verbindung VI keine Kondensationsreaktion. Aus diesem Grunde ist mit der bis-quaternären Struktur auch kaum zu rechnen, um so weniger als die C₃-ständige OH-Gruppe bei der Kondensation eine wesentliche Rolle zu spielen scheint.

Zwischen den Strukturen als mono- und als bimolekularer Äther konnte folgendermassen entschieden werden. Kocht man den Körper in 2-n. Natronlauge, so erfolgt Hydrolyse, deren Verlauf polarimetrisch verfolgt wurde. Die Lösung zeigte starke Drehungsänderung, offenbar infolge *Walden*'scher Umkehrung am C₃-Atom. Natriumalkoholat

¹⁾ Diese Methode wurde zuerst von *E. Hardegger & H. Ott*, *Helv.* **36**, 1186 (1953), auf Nor-pseudo-tropin angewandt.

²⁾ *G. Fodor*, *Nature* **170**, 278 (1952); *G. Fodor & Ö. Kovács*, *Soc.* **1953**, 724.

es bildete sich in 50 % Reinausbeute das Hydrochlorid des 2 β -Chlor-methyl-3 β -tropanols (VI). Diese Säureempfindlichkeit lässt sich mit der Struktur eines quaternären Salzes gar nicht vereinbaren. All diese Eigenschaften lassen sich allein mit der Struktur eines einen gespannten Vierring enthaltenden inneren Äthers XIV von Ecgoninol einwandfrei deuten.

Die Spaltbarkeit des Ringes durch verschiedene nukleophile Agentien ist ähnlich wie bei den Epoxyden durch die sterische Spannung bedingt. Die Bildung dieses Ringsystems kann – auf Grund der Berechnung der Atomenabstände – nur im Falle der cis-Stellung der Substituenten am C₂ und C₃ erfolgen; die trans-Anellierung eines Vier- und Sechsrings ist energetisch höchst unwahrscheinlich¹⁾.

Obwohl nun die angeführten indirekten Beweise bezüglich der Lage der Carboxylgruppe von I wohl ausreichen dürften, wollten wir doch auch den direkten Beweis des Ringschlusses des Substituenten am C₂ mit dem Ring-Stickstoff herbeiführen.

Zu diesem Zweck wurde N-Cyan-nor-cocain zum N-Carbamyl-Derivat XVIa hydratisiert und dieses der Einwirkung von Natrium-methylat bei –15° unterworfen, um eine α -Inversion zu vermeiden. Es liess sich sowohl der Methylester des N-Carbamyl-nor-ecgonins (XVIb) wie auch sein cyclisches Ureid XVII in kristalliner Form fassen.

Der Konfigurationsbeweis von I und II erscheint somit erbracht.

Zur Synthese des nur in racemischer Form bekannten „dritten“ und des unbekanntes „vierten“ Epimeren des Cocains vermögen die hier angeführten Versuche – insbesondere die Darstellung von C₂-Äthern von III – einen Anhaltspunkt zu bieten.

Auf die Umwandlung der epimeren 2 α - bzw. 2 β -Methyl-3-tropanole in die dritte und vierte diastereomere Modifikation, wie auch die Schaffung der Korrelation derselben mit dem dritten und dem vierten Cocain-Epimeren werden wir in einer späteren Mitteilung zurückkommen.

Diese Arbeit ist von der Ungarischen Akademie der Wissenschaften unterstützt worden.

Experimenteller Teil.

2 β -Chlormethyl-3 β -tropanol-hydrochlorid (VI). 20,75 g (0,1 Mol) 2 β -Oxymethyl-3 β -tropanol-hydrochlorid (III) (früher (–)-3 α -Ecgoninol genannt²⁾; Smp. 268–270°, $[\alpha]_D^{20} = -37,3$ (H₂O); durch Reduktion von Cocain mit LiAlH₄ gewonnen²⁾) werden binnen 15 Min. portionenweise bei 25° in 119 g (72 ml) (1,0 Mol) Thionylchlorid gestreut³⁾. Die Substanz geht unter heftiger HCl-Entwicklung sofort in Lösung. Nach dreistündigem Stehen wird das hellgelbe Reaktionsgemisch auf einem Wasserbad bei 40° und

¹⁾ H. Gilman, Advanced Organic Chemistry, 2. Ausgabe, I. Band, Seite 485. J. Wiley, New York.

²⁾ G. Fodor & Ö. Kovács, Soc. 1953, 724.

³⁾ Chinoïn-Präparat „pro usu scientifico“.

30 Torr zur Trockne eingedampft. Es resultieren 22,5 g schneeweisse kristalline Substanz. Ausbeute quantitativ. Smp. 207—208° (Zers.). Das Hydrochlorid wird warm in 79 ml abs. Methanol gelöst, mit Tierkohle geklärt, getrocknet und filtriert. Beim Abkühlen werden 15,2 g 2 β -Chlormethyl-3 β -tropanol-hydrochlorid gewonnen. Smp. 208—209° (Zers.). Nach Zugabe von 40 ml abs. Äther zu der Mutterlauge scheiden sich weitere 6,9 g Kristalle aus. Smp. 207—209° (Zers.).

Zur Drehung und zur Analyse wurde 2 Std. bei 100° und 2 Torr getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = -60,2^\circ$, ($c = 2,110$ in Wasser; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -1,27^\circ$).

$C_9H_{17}ONCl_2$	Ber. C 47,77	H 7,58	N 6,19	Cl 31,37	Cl- 15,68%
(226,07)	Gef. ,, 47,78	,, 7,62	,, 6,40	,, 30,88	,, 15,44%

Base. 11,3 g (0,05 Mol) VI-Hydrochlorid werden in 50 ml Wasser gelöst. Zu dieser Lösung werden bei 0° binnen 10 Min. 4,2 g (0,05 Mol) $NaHCO_3$ und 5,1 g (0,05 Mol) Na_2CO_3 gegeben; dann wird achtmal mit je 40 ml Äther bei 5° extrahiert. Die vereinigten ätherischen Auszüge werden über wasserfreiem $MgSO_4$ 24 Std. bei 0° getrocknet und bei +5° im Wasserbad und 30 Torr zur Trockene eingedampft. Erhalten 8,1 g schneeweisse Kristalle der 2 β -Chlormethyl-3 β -tropanol-Base (VI). Ausbeute 86%. Smp. 68—72°.

2 g Substanz werden bei 10° in 5 ml abs. Benzol gelöst und tropfenweise mit 14 ml abs. Petroläther versetzt. Nach 2 Std. filtriert man und trocknet die erhaltenen 1,52 g schneeweissen nadelförmigen Kristalle 24 Std. bei 20° und 1 Torr über P_2O_5 und Paraffin. Smp. 76—78°; die Schmelze erstarrt bei 80—90° nochmals und schmilzt dann bei 218—224° unter Zers. Analysendaten des Reinproduktes: $[\alpha]_D^{15} = -67,5^\circ$ ($c = 2,101$ in abs. Äthanol; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = -1,42^\circ$).

$C_9H_{16}ONCl$	Ber. C 56,96	H 8,50	N 7,39	Cl 18,70%
(189,60)	Gef. ,, 57,45	,, 8,78	,, 7,70	,, 18,68%

2 β -Chlormethyl-3 β -acetoxy-tropan-hydrochlorid (VI-Acetat). 3,8 g (0,02 Mol) kristallines 2 β -Chlormethyl-3 β -tropanol werden bei 15° in 8 ml (0,08 Mol) Essigsäureanhydrid gelöst und bei der gleichen Temperatur 24 Std. stehengelassen. Nach Behandlung mit 20 ml Eiswasser wird unter Eiskühlung mit K_2CO_3 gesättigt, fünfmal mit je 30 ml Äther extrahiert, über wasserfreiem Na_2SO_4 24 Std. bei 15° getrocknet und bei 20° zur Trockne eingedampft. Erhalten werden 4,1 g farbloses Öl. Dieses wird in 20 ml abs. Äthanol gelöst, mit der berechneten Menge abs. Äthanol-Salzsäure neutralisiert und mit 10 ml abs. Äther versetzt. Erhalten wurden 4,2 g weisse kristalline Nadeln des Hydrochlorids. Ausbeute 78%.

Zur Drehung und Analyse wurde 3 Std. bei 100° und 2 Torr getrocknet. Smp. 208° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = -59^\circ$ ($c = 2,007$ in Wasser; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -1,18^\circ$).

$C_{11}H_{19}O_2NCl_2$	Ber. C 49,24	H 7,14	N 5,23	Cl 26,46	Cl- 13,23%
(268,08)	Gef. ,, 49,14	,, 7,33	,, 5,18	,, 26,22	,, 13,11%

Versuch zur Darstellung von N-Methyl-2 β -chlormethyl-3 β -oxy-tropanium-jodid (Methojodid von VI). 3,8 g (0,02 Mol) kristalline VI-Base werden bei 20° in 38 ml abs. Benzol gelöst und mit 14,4 g (0,10 Mol) Methyljodid versetzt. Das Gemisch wird 24 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die Lösung nimmt leichtrötliche Farbe an und 0,3 g gelbliches Öl werden abgeschieden. Die Lösung wird über Tierkohle geklärt und bei 20° und 15 Torr eingedampft. Der Rückstand, 3,3 g hellgelbes Öl, wird in 33 ml abs. Benzol gelöst und 2 Std. am Wasserbad gekocht. Es scheiden sich 2,75 g weisse Kristalle vom Smp. 220—223° aus. Nach Umkristallisieren aus 22 ml abs. Äthanol werden 2,1 g weisse Kristalle erhalten. Zur Drehung und zur Analyse wurde 3 Std. bei 100° und 2 Torr getrocknet. Smp. 222—223°. $[\alpha]_D^{20} = -88,5^\circ$ ($c = 2,380$ in Wasser; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -2,1^\circ$).

$C_9H_{16}ONCl$	Ber. C 56,97	H 8,50	N 7,39	Cl- 18,70%
(189,60)	Gef. ,, 57,08	,, 8,28	,, 7,28	,, 18,63%

Das Verhalten von 2 β -Chlormethyl-3 β -acetoxy-tropan in heissem Benzol. 2,32 g (0,01 Mol) öliges VI-Acetat werden in 23 ml Benzol gelöst und 4 Std. im

Dampfbad gekocht. Die etwas gelblich gewordene Lösung wird mit wenig Tierkohle entfärbt, im Vakuum eingedampft und auf die übliche Weise in das entsprechende Hydrochlorid umgewandelt. Es werden 2,42 g (90%) unverändertes 2 β -Chlormethyl-3 β -acetoxypitropan-hydrochlorid gewonnen. Smp. 207–208° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = -58,5^\circ$ ($c = 2,210$ in Wasser; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -1,29^\circ$).

Hydrochlorid des inneren Äthers des 2 β -Oxymethyl-3 β -tropanols.
a) *In abs. Benzol.* 5,7 g (0,03 Mol) 2 β -Chlormethyl-3 β -tropanol werden in 57 ml abs. Benzol 2 Std. am Dampfbad gekocht und die ausgeschiedenen weissen Kristalle kalt filtriert. Es werden 4,8 g Substanz gewonnen. Ausbeute 84%. Smp. 222–223° (Zers.). Nach Umkristallisieren aus 38 ml abs. Äthanol resultieren 3,85 g Hydrochlorid XIV. Smp. 223°. $[\alpha]_D^{20} = -88,5^\circ$ ($c = 2,103$ in Wasser; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -1,86^\circ$).

C ₉ H ₁₆ ONCl	Ber. C 56,97	H 8,50	N 7,39	Cl- 18,70%
(189,60)	Gef. ,, 56,92	,, 8,44	,, 7,32	,, 18,65%

b) *Durch Thermolyse.* 1,9 g (0,01 Mol) kristalline 2 β -Chlormethyl-3 β -tropanol-Base (VI) werden unter Feuchtigkeitsausschluss 1 Std. auf 120° im Ölbad erhitzt. Nach Umkristallisieren aus 15 ml abs. Äthanol werden 1,54 g Hydrochlorid XVI des inneren Äthers gewonnen. Ausbeute 81%. Smp. 222–223°. $[\alpha]_D^{20} = -88^\circ$ ($c = 2,216$ in Wasser; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -1,95^\circ$).

c) *In abs. Äthanol in Gegenwart von NaHCO₃.* 11,3 g (0,05 Mol) VI-Hydrochlorid werden, in 230 ml abs. Äthanol gelöst, mit 16,8 g trockenem NaHCO₃ versetzt und unter Rühren 10 Std. am Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wird von den Salzen abfiltriert und die Lösung mit abs. Äthanol-Salzsäure auf pH 4 eingestellt. Dann wird eingengt und auf die übliche Weise umkristallisiert und dabei 6,1 g XVI-Hydrochlorid gewonnen. Ausbeute 64%. Smp. 221–222°. $[\alpha]_D^{20} = -86,8^\circ$ ($c = 1,850$ in Wasser; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -1,61^\circ$).

Pikrat. 0,95 g (0,005 Mol) XVI-Hydrochlorid werden in 5 ml Wasser gelöst und bei Raumtemperatur mit 1,05 g (0,005 Mol) in 40 ml Wasser gelöstem Natriumpikrat umgesetzt. Der sich sofort ausscheidende Niederschlag wiegt 1,45 g. Nach dem Umkristallisieren aus 25 ml Wasser und Trocknen bei 100° und 2 Torr während 3 Std. Smp. 246–247° (Zers.).

C ₁₅ H ₁₈ O ₈ N ₄	Ber. C 47,10	H 4,75	N 14,66%
(332,18)	Gef. ,, 47,40	,, 4,93	,, 14,26%

Die Reaktionen des cyclischen Äthers XIV. a) *Mit katalytisch erregtem Wasserstoff.* 3,6 g (0,02 Mol) XIV-Hydrochlorid werden in 72 ml abs. Methanol in Gegenwart von 2 g Raney-Ni bei 80 Atm. und 80° 5 Std. hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators erfolgt Eindampfen der geklärten Lösung zur Trockne. Erhalten werden 3,55 g weisser kristalliner Rückstand vom Smp. 220–222°, der aus abs. Äthanol umkristallisiert 2,9 g Reinprodukt liefert. Smp. 222°. $[\alpha]_D^{20} = -91,5^\circ$ ($c = 2,085$ in Wasser; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -1,91^\circ$). Es wird also nach der Hydrierung das Ausgangsmaterial unverändert zurückerhalten.

b) *Mit konzentrierter Salzsäure.* 1,9 g (0,01 Mol) XIV-Hydrochlorid werden 24 Std. in 15 ml konz. HCl im Bombenrohr bei 124° gehalten, dann bei 3 Torr eingedampft. Durch Kristallisieren der erhaltenen 2,3 g Sirup aus 8 ml abs. Äthanol und 4 ml abs. Äther werden 1,06 g Kristalle gewonnen. Bei 100° und 2 Torr getrocknet, Smp. 208–209° (Zers.). $[\alpha]_D^{10} = -59^\circ$ ($c = 2,045$ in Wasser; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{10} = -1,20^\circ$).

C ₉ H ₁₇ ONCl ₂	Ber. C 47,77	H 7,58	N 6,19	Cl 31,37	Cl- 15,68%
(226,07)	Gef. ,, 47,43	,, 7,85	,, 6,02	,, 30,84	,, 15,95%

Die gewonnene Substanz ist auf Grund der Analysendaten und Drehungswerte identisch mit dem 2 β -Chlormethyl-3 β -tropanol-hydrochlorid (VI-Hydrochlorid). Ausbeute 47%.

c) *Mit Natriumäthylat in Äthanol.* Eine Lösung von 0,7 g (0,03 At.) Na in 55 ml abs. Äthanol wird mit 2,84 g XIV-Hydrochlorid versetzt und 2 Std. am Wasserbad unter

Rückfluss gekocht; es erfolgt hiebei Rötung der Lösung. Nach dem Eindampfen im Vakuum wird die Substanz in Äther gelöst und bei 148–149° Ölbadtemperatur abdestilliert. Sdp.₅ 143–144°. $[\alpha]_D^{20} = -28,7^\circ$ ($c = 2,197$ in abs. Äthanol; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -0,63^\circ$). Beim Stehen verfärbt sie sich rosa.

$C_{11}H_{21}O_2N$	Ber. C 66,28	H 10,62	N 7,03	OC_2H_5 22,61%
(199,176)	Gef. „ 66,26	„ 10,73	„ 7,10	„ 21,65%

Die Substanz stellt wahrscheinlich die Mischung von zwei struktur- und stereoisomeren Monoäthyläthern des Egoninols dar, dessen Hydrochlorid III-HCl $[\alpha]_D^{20} = -37,3^\circ$ zeigt.

d) *Mit n. Natronlauge.* 2 g XIV-Hydrochlorid werden in 100 ml NaOH gelöst und polarimetriert. $[\alpha]_D^{20} = -76^\circ$ ($l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -1,52^\circ$).

Das Reaktionsgemisch wird unter Rückfluss gekocht und der Vorgang polarimetrisch verfolgt. Nach 8 Std. wird α_D^{20} konstant und erreicht $+0,25^\circ$: $[\alpha]_D^{20} = +12,5^\circ$. Nach Neutralisieren der Lösung mit Salzsäure wird eingedampft, das Reaktionsprodukt dem NaCl durch Extraktion mit Alkohol entzogen und die Alkohol-Lösung wiederum eingengt. Es bleibt ein hellgelbes Öl zurück, das wahrscheinlich ein C_3 -Epimerengemisch von 2-Oxy-methyl-3-tropanolen darstellt. Die Trennung der Reaktionsprodukte ist im Gange. Egoninol (III) blieb bei derselben Behandlung völlig unverändert.

2 β -Methyl-3 β -tropanol-hydrochlorid (VIII-HCl). 22,6 g (0,1 Mol) 2 β -Chlor-methyl-3 β -tropanol-hydrochlorid werden in 470 ml abs. Methanol gelöst und bei 5° mit 100 ml 1-n. $NaOCH_3$ -Lösung versetzt. Vom ausgefallenen NaCl wird filtriert und in Anwesenheit von 4,5 g Pd-Tierkohle (etwa 12% Pd) im Wasserbad von 15° bei Atm.-Druck hydriert. Nach Aufnahme der theoretischen Menge (0,1 Mol) Wasserstoff (32 Min.) wird die vom Katalysator abfiltrierte Lösung mit wenig Tierkohle entfärbt und im Vakuum eingedampft. Von dem noch vorhandenen NaCl wird die Substanz mit abs. Alkohol getrennt. Die alkoholische Lösung wird zur Trockne eingedampft. Es werden 18,7 g weisses 2 β -Methyl-3 β -tropanol-hydrochlorid gewonnen. Ausbeute 98%. Smp. 260–264° (Zers.). Die Substanz wird in 60 ml abs. Äthanol gelöst, geklärt, filtriert und unter allmählicher Zugabe von 90 ml abs. Äther umkristallisiert, wobei 17,4 g Reinprodukt erhalten werden. Zur Drehung und zur Analyse wurde 3 Std. bei 100° und 2 Torr getrocknet. Smp. 265–266° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = -36,5^\circ$ ($c = 2,787$ in Wasser; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -1,01^\circ$).

$C_9H_{18}ONCl$	Ber. C 56,07	H 9,42	N 7,27	Cl^- 18,41%
(191,61)	Gef. „ 56,16	„ 9,51	„ 7,24	„ 18,23%

Base. 9,58 g (0,05 Mol) 2 β -Methyl-3 β -tropanol-hydrochlorid werden in 50 ml 1-n. $NaOCH_3$ -Lösung gelöst, vom ausgeschiedenen NaCl filtriert, die Lösung eingedampft, mit Äther extrahiert und über wasserfreiem $MgSO_4$ getrocknet. Nach dem Vertreiben des Lösungsmittels lässt sich die Substanz aus dem Ölbad von 155° unter 30 Torr bei 133–134° destillieren. Es werden 7,1 g farbloses Öl gewonnen, das alsbald erstarrt. Ausbeute 92%. Kristallisation aus Petroläther. Zur Drehung und zur Analyse wurde 24 Std. bei 25° über P_2O_5 und Paraffin bei 2 Torr getrocknet. Smp. 56°. $[\alpha]_D^{20} = -58,2^\circ$ ($c = 2,154$ in abs. Äthanol; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -1,25^\circ$).

$C_9H_{16}ON$	Ber. C 69,61	H 11,05	N 9,03%
(155,15)	Gef. „ 69,31	„ 12,33	„ 9,42%

N-Methyl-2 β -methyl-3 β -oxy-tropanium-jodid. 1,55 g (0,01 Mol) 2 β -Methyl-3 β -tropanol werden in 15 ml abs. Benzol gelöst und nach Hinzufügen von 7,1 g (0,05 Mol) Methyljodid 24 Std. bei Raumtemperatur stengelassen. Die 2,75 g abfiltriertes Methojodid werden aus 45 ml abs. Methanol umkristallisiert. Nach dem Trocknen (3 Std. bei 100° und 2 Torr) Smp. 300° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = +2,5^\circ$ ($c = 2,002$ in Wasser; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +0,05^\circ$).

$C_{10}H_{20}ONJ$	Ber. C 40,39	H 6,80	N 4,71	J^- 42,72%
(297,09)	Gef. „ 40,57	„ 6,93	„ 4,98	„ 42,67%

2 β -Methyl-3 β -acetoxy-tropan. 7,75 g (0,05 Mol) 2 β -Methyl-3 β -tropanol-Base werden 4 Std. hindurch in 15 ml Essigsäureanhydrid auf 100° erwärmt, die Lösung im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 30 ml Wasser aufgenommen, mit konz. Ammoniumhydroxyd alkalisch gemacht, mit Natriumchlorid gesättigt und fünfmal mit je 40 ml Äther extrahiert. Nach dem Trocknen und Vertreiben des Lösungsmittels destilliert (Ölbad 152°, Sdp.₃₀ 136°) das 2 β -Methyl-3 β -acetoxy-tropan. Gewicht des farblosen Öles 9,2 g, Ausbeute 94%.

Hydrobromid. 1 g der obigen acetylierten Base wird in insgesamt 6 ml Lösungsmittel (abs. Äthanol und HBr) gelöst und mit 12 ml abs. Äther zum Kristallisieren gebracht. Zur Drehung und zur Analyse wurde 3 Std. bei 100° und 2 Torr getrocknet. Smp. 203–204°. $[\alpha]_D^{20} = -39^\circ$ ($c = 2,338$ in abs. Äthanol; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -0,91^\circ$).

C ₁₁ H ₂₀ O ₂ NBr	Ber. C 47,47	H 7,25	N 5,04	Br 29,18%
(278,10)	Gef. ,, 47,54	,, 7,51	,, 5,38	,, 28,98%

Nor-2 β -methyl-3 β -tropanol. 7,5 g (0,07 Mol) zweimal destilliertes BrCN werden in 75 ml trockenem Benzol gelöst, bei 60° unter Rühren innerhalb 1 Std. tropfenweise zu 7,88 g (0,04 Mol) destilliertem 2 β -Methyl-3 β -acetoxy-tropan in 60 ml trockenem Benzol zugefügt und weitere 3 Std. bei 60° aufbewahrt. Dann wird das leicht gelbliche Reaktionsgemisch bei 30 Torr eingedampft. Der Kristalle enthaltende ölige Rückstand wird dreimal mit je 150 ml warmem Äther extrahiert und dann filtriert. Der kristalline Rückstand von 1,2 g erwies sich nach dem Umkristallisieren aus 5 ml abs. Äthanol und 10 ml abs. Äther als 2 β -Methyl-3 β -acetoxy-tropan-hydrobromid. Smp. 203–204°. $[\alpha]_D^{20} = -39,5^\circ$ ($c = 2,146$ in abs. Äthanol; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -0,48^\circ$).

Nach Eindampfen der ätherischen Lösung wurden die erhaltenen 6,8 g hellgelber Rückstand in einer Lösung von 70 ml Wasser und 7 g NaOH 12 Std. am Wasserbad bei 100° unter Rühren hydrolysiert. Die Lösung wird nach dem Erkalten geklärt und nach Zugabe von 14 g NaOH sechsmal mit je 70 ml Äther ausgeschüttelt. Der Verdampfrückstand des getrockneten Extraktes, 3,4 g bräunliches Öl, wird aus dem Ölbad von 180° bei 158°/30 Torr destilliert. Das abdestillierte schneeweisse, stark viskose Öl (3,8 g) erstarrt am Ende der Operation; Smp. 68–76°, Ausbeute 67%. Nach Umkristallisieren aus 400 ml wasserfreiem n-Hexan werden 3,1 g in schneeweißen Nadeln auskristallisierendes Nor-2 β -methyl-3 β -tropanol gewonnen. Zur Drehung und zur Analyse wurde 5 Std. bei 78° und 2 Torr getrocknet. Smp. 105–106°. $[\alpha]_D^{20} = -57,0^\circ$ ($c = 2,002$ in abs. Äthanol; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -1,14^\circ$).

Hydrochlorid. 1 g Nor-2 β -methyl-3 β -tropanol wird in 4 ml abs. Äthanol mittels alkoholischer Salzsäure in das Hydrochlorid überführt und dieses aus einem Gemisch von Äthanol-Äther (1:1) umgelöst. Nach dem Trocknen (100°, 3 Std., 2 Torr), Smp. 265–266° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = -43,5^\circ$ ($c = 2,182$ in Wasser; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -0,96^\circ$).

C ₉ H ₁₆ ONCl	Ber. C 54,06	H 9,08	N 7,90	Cl ⁻ 19,97%
(177,60)	Gef. ,, 54,37	,, 9,48	,, 7,97	,, 20,05%

p-Nitrophenyl-tetrahydro-m-oxazin-Derivat XII des Nor-2 β -methyl-3 β -tropanols. 1,41 g (0,01 Mol) Nor-2 β -methyl-3 β -tropanol werden in 95 ml trockenem Chlorbenzol gelöst und kalt mit CO₂ gesättigt. Nach Hinzufügen von 1,51 g (0,01 Mol) p-Nitrobenzaldehyd wird das Gemisch 3 Std. im Ölbad bei 142° langsam destilliert. Das abdestillierte Chlorbenzol wird über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet und in den Kolben zurückgegeben. Nach 3 Std. wird im kochenden Wasserbad bei 2 Torr im Vakuum eingedampft. Der Rest kristallisierte nach Abkühlen. Aus 6 ml n-Hexan umkristallisiert ergeben sich 1,832 g gelbliches p-Nitrophenyl-tetrahydro-m-oxazinderivat. Zur Drehung und zur Analyse wurde 24 Std. bei 20° und 2 Torr über P₂O₅ und Paraffin getrocknet. Smp. 77–79°. $[\alpha]_D^{20} = +3,5^\circ$ ($c = 2,008$ in abs. Benzol; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +0,07^\circ$).

C ₁₅ H ₁₈ O ₃ N ₂	Ber. C 65,66	H 6,62	N 10,22%
(274,16)	Gef. ,, 65,74	,, 6,97	,, 10,44%

Spaltung von Oxazin XII. A) 0,2025 g Nor-2- β -methyl-3- β -tropanol werden in 10 ml 2% HCl enthaltendem 90-proz. Äthanol gelöst. $\alpha_D^{20} = -1,14^\circ$; $[\alpha]_D^{20} = -56,5^\circ$ ($l = 1$ dm).

B) 0,4001 g Oxazin XII werden in 5 ml 2% Salzsäure enthaltendem 90-proz. Äthanol gelöst, 30 Min. im Wasserbad von 60° erwärmt und nach Abkühlen auf 20° mit obigem Lösungsmittel auf 10 ml aufgefüllt. (0,4001 g XII sind mit 0,2070 g Nor-2- β -methyl-3- β -tropanol äquivalent): $\alpha_D^{20} = -1,19^\circ$; $[\alpha]_D^{20} = -57,5^\circ$.

Folglich ist die Bildung des Oxazins umkehrbar.

2- β -Methyl-tropan-3-on (X). 15,5 g (0,1 Mol) 2- β -Methyl-3- β -tropanol (VIII) werden in 1200 ml trockenem Toluol und 400 ml frisch destilliertem Cyclohexanon gelöst. Es wird im Ölbad erhitzt; nach Erhalten von 50 ml Destillat wird im Verlauf von 2 Std. eine Lösung von 66,5 g (0,325 Mol) Aluminiumisopropylat in 350 ml Toluol zugetropft. Gleichzeitig wird ein Destillat von 425 ml aufgefangen. Danach wird das Reaktionsgemisch 24 Std. zu schwachem Rückfluss erwärmt, und schliesslich werden in 15 Min. 20 ml Wasser zugetropft. Es wird 1 Std. gekocht, dann abgekühlt und vom $Al(OH)_3$ -Niederschlag befreit. Die Toluol-Schicht wird nacheinander mit 200, 100 und 100 ml 0,5-n. HCl, dann zweimal mit je 100 ml Wasser ausgeschüttelt. Der $Al(OH)_3$ -Niederschlag wird viermal mit je 150 ml Alkohol heiss extrahiert. Die alkoholischen und wässrigen Auszüge werden vereinigt und im Wasserbad bei 60° im Vakuum auf 150 ml eingengt. Nach Klären über Tierkohle wird bei 0° mit K_2CO_3 gesättigt und sechsmal mit je 80 ml Äther ausgeschüttelt. Die Extrakte trocknet man über $MgSO_4$ und destilliert nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels bei 30 Torr.

Die Hauptfraktion destillierte (Ölbad 138°) bei $125-126^\circ$: 13,3 g. Ausbeute 87%. Der Nachlauf ging (Ölbad 160°) bei 136° über: 1,38 g; beim Erkalten kristallisierte die Substanz aus und erwies sich als unverändertes Ausgangsmaterial. Der Destillationsrückstand wog 0,46 g. Hauptfraktion: $[\alpha]_D^{20} = -25,5^\circ$ ($c = 2,041$ in abs. Äthanol; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -0,52^\circ$).

Die Hauptfraktion zeigt nach doppelter fraktionierter Destillation Sdp_{30} $125,7^\circ$. Sie reduziert *Fehling'sche* Lösung selbst nach 5 Min. langem Kochen nicht. Durch Chromsäureoxydation lässt sich das 2- β -Methyl-Keton, im Gegensatz zur 2- α -Verbindung, bloss in 12-proz. Ausbeute gewinnen.

X-Hydrochlorid. Die Base wurde auf übliche Weise in das Salz überführt und letzteres aus Äthanol-Äther (1:1) dreimal umgelöst; nach dem Trocknen (100° , 5 Std., 2 Torr) Smp. $200-201^\circ$. $[\alpha]_D^{20} = -12,5^\circ$ ($c = 2,003$ in Wasser; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -0,25^\circ$).

$C_9H_{16}ONCl$	Ber. C 56,96	H 8,51	N 7,39	Cl- 18,70%
(189,60)	Gef. „ 57,03	„ 8,71	„ 7,64	„ 18,54%

Oxim. 1,9 g (0,01 Mol) 2- β -Methyl-tropan-3-on-hydrochlorid (X-Hydrochlorid) löst man in 19 ml Wasser und gibt 1,9 g Hydroxylaminhydrochlorid und dann unter Eiskühlung 5,7 g KOH hinzu. Nach 5 Min. scheiden sich weisse Kristalle aus, die im Laufe einiger Std. wiederum in Lösung gehen. Nach 12 Std. Stehen bei Zimmertemperatur sättigt man die Lösungen mit CO_2 , danach mit Kaliumcarbonat und extrahiert sechsmal mit je 15 ml Äther. Die über $MgSO_4$ getrocknete Lösung wird eingengt. Der kristalline Rückstand wog 1,48 g und konnte aus einem Gemisch von 12 ml Benzol und 12 ml Petroläther umkristallisiert werden. Ausbeute 1,1 g Oxim; Smp. nach dem Trocknen (78° , 3 Std., 2 Torr) $150-151^\circ$. $[\alpha]_D^{20} = -41,5^\circ$ ($c = 2,005$ in abs. Äthanol; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -0,83^\circ$).

$C_9H_{16}ON_2$	Ber. C 64,23	H 9,59	N 16,66%
(168,15)	Gef. „ 64,39	„ 9,74	„ 16,40%

Überführung des Oxims in das Hydrochlorid von XI. 1,68 g (0,01 Mol) 2-Methyl-tropanon-oxim trägt man in 150 ml Wasser ein und stellt das pH der Lösung mit konz. HCl auf 1,0 ein. Nach 30 Min. Erwärmen im Dampfbad versetzt man die Lösung mit 3,8 g (0,016 Mol) Pikrinsäure in 45 ml 96-proz. Äthanol. Die Lösung wird im Wasserbad auf 160 ml eingengt und die ausgeschiedenen gelben Kristalle, 4,3 g, werden aus

180 ml Wasser umkristallisiert. Kanariengelbe Nadeln, 2,3 g. Nach dem Trocknen (78°, 5 Std., 2 Torr) Smp. 213—214°.

$C_{15}H_{18}O_8N_4$	Ber. C 47,10	H 4,75	N 14,66%
(382,18)	Gef. ,, 47,45	,, 5,01	,, 14,65%

Die Substanz erwies sich mit dem Pikrat des 2 α -Methyl-tropan-3-ons als identisch. Dieses Pikrat wird nun in einer Lösung von 9,1 ml n. HCl und 12 ml Wasser aufgeschlämmt und 8 Std. kontinuierlich mit Äther extrahiert. Die schwach gefärbte wässrige Schicht lässt sich mit Tierkohle klären und wird dann im Vakuum bei 60° eingedampft. Der Rückstand wird aus abs. Äthanol-Äther (1:1) dreimal umgelöst. Nach dem Trocknen (100°, 3 Std., 2 Torr) liessen sich 0,7752 g vom Smp. 190—191° gewinnen. $[\alpha]_D^{20} = +6,15^{\circ}$ ($c = 1,234$ in Wasser; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = 0,09^{\circ}$).

Das so erhaltene rechtsdrehende Produkt (300 mg) — offenbar 2 α -Methyl-tropan-3-on — wurde wiederholt oximiert, wobei 230 mg Oxim vom Smp. 150—151° zurückgewonnen wurden. Während der Oximierung in alkalischer Lösung erfolgte also eine Epimerisierung des 2 β -Methyl-tropanons (X) zum 2 α -Methyl-tropan-3-on (XI), dessen Oxim aber linksdrehend ist. $[\alpha]_D^{20} = -40,8^{\circ}$ ($c = 1,080$ in abs. Äthanol; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -0,44^{\circ}$).

2 α -Chlormethyl-3 β -tropanol-hydrochlorid (VII-Hydrochlorid). 20,75 g (0,1 Mol) 2 α -Oxymethyl-3 β -tropanol-hydrochlorid (V-Hydrochlorid) (Smp. 232—233°, $[\alpha]_D^{20} = +58,3^{\circ}$; aus *p*-Egonin-methylester durch $LiAlH_4$ -Reduktion erhalten; frühere Benennung (+)-3 β -Egoninol¹⁾) werden bei 25° 15 Min. in 119 g (73 ml; 1,0 Mol) Thionylchlorid (*Chinoïn*-Präparat p. u. s.) in kleinen Portionen gestreut. Die Substanz geht unter lebhafter HCl-Entwicklung in Lösung; nach 3 Std. Stehen wird das hellgelbe Reaktionsgemisch am Wasserbad von 40° bei 30 Torr zur Trockne eingedampft. Es werden 22,1 g gelblich-brauner kristalliner Rückstand erhalten, die mit 60 ml abs. Methanol 1 Std. kalt geschüttelt werden, worauf das Produkt kristallinisch zerfällt. Nach 1 Std. Kochen am Rückfluss wird abgekühlt, filtriert und zweimal mit je 100 ml abs. Methanol gewaschen. Es resultieren 17,8 g 2 α -Chlormethyl-3 β -tropanol-hydrochlorid (VII-HCl). Smp. 262—263° (Zers.). Die Mutterlauge liefert nach Klären und Zugabe von 100 ml abs. Äther weitere 2,1 g Produkt; Smp. 258—261° (Zers.). Gesamtausbeute 88%. Umkristallisieren des erhaltenen Produkts (19,9 g) aus 120 ml abs. Methanol; 12,3 g; aus der Mutterlauge scheiden sich auf Zusatz von 80 ml abs. Äther weitere 6,4 g reine Substanz aus.

Zur Drehung und zur Analyse wurde 3 Std. bei 100° und 2 Torr getrocknet. Smp. 263—264° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = +56,5^{\circ}$ ($c = 1,964$ in Wasser; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +1,11^{\circ}$).

$C_9H_{17}ONCl_2$	Ber. C 47,47	H 7,58	N 6,20	Cl 31,37	Cl ⁻ 15,68%
(226,07)	Gef. ,, 47,64	,, 7,63	,, 6,31	,, 30,88	,, 15,56%

Base VII. 11,6 g (0,05 Mol) 2 α -Chlormethyl-3 β -tropanol-hydrochlorid werden in 200 ml abs. Alkohol gelöst und mit 50 ml 1-n. Na-Äthylat-Lösung versetzt. Vom ausgeschiedenen Kochsalz wird abfiltriert, im Vakuum zur Trockne eingedampft und mit abs. Äther extrahiert. Nach dem Verjagen des Äthers wird 9,1 g kristalliner Rückstand erhalten. Dieser wird in 18 ml warmem Benzol gelöst, filtriert und mit 40 ml Petroläther zur Kristallisation gebracht. Erhalten wurden 8,3 g VII-Base. Zur Drehung und zur Analyse wurde 3 Std. bei 76° und 2 Torr getrocknet. Smp. 95—96°. $[\alpha]_D^{20} = +67,7^{\circ}$ ($c = 2,074$ in abs. Alkohol; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +1,40^{\circ}$).

$C_9H_{16}ONCl$	Ber. C 56,96	H 8,50	N 7,39	Cl 18,70%
(189,60)	Gef. ,, 57,22	,, 8,85	,, 7,44	,, 18,55%

N-Methyl-2 α -chlormethyl-3 β -oxy-tropanium-jodid (Methojodid von VII). Man löst 1,9 g (0,01 Mol) 2 α -Chlormethyl-3 β -tropanol (VII) bei Raumtemperatur in 10 ml abs. Benzol und versetzt mit 4,25 g (0,03 Mol) Methyljodid. Nach einer Min. scheiden sich weisse Kristalle aus. Nach 12 Std. wird abfiltriert: 2,85 g weisses Rohprodukt.

¹⁾ G. Fodor & Ö. Kovács, Soc. 1953, 724.

Nach Umkristallisieren aus 70 ml Methanol resultieren 2,1 g N-Methyl-2 α -chlormethyl-3 β -oxy-tropanium-jodid. Nach Trocknen (3 Std. bei 100° und 2 Torr) Smp. 239° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = +44,5^{\circ}$ ($c = 2,002$ in Wasser; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +0,89^{\circ}$).

$C_{10}H_{19}ONClJ$	Ber. C 36,19	H 5,78	N 4,22	J + Cl (als J ber.) 76,56	J ⁻ 38,28%
(331,54)	Gef. C 36,06	H 5,57	N 4,58	J + Cl (als J ber.) 77,10	J ⁻ 37,94%

Das Verhalten von 2 α -Chlormethyl-3 β -tropanol (VII) in heissem Benzol. 3,8 g (0,02 Mol) 2 α -Chlormethyl-3 β -tropanol werden in 38 ml abs. Benzol gelöst und 4 Std. unter Rückfluss gekocht, die schwachgelbe Lösung dann geklärt und im Vakuum zur Trockene eingengt. Erhalten 3,6 g kristallines unverändertes Ausgangsmaterial vom Smp. 94–96°. $[\alpha]_D^{20} = +67,1^{\circ}$ ($c = 2,122$ in abs. Äthanol; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +1,48^{\circ}$).

2 α -Methyl-3 β -tropanol-hydrochlorid (IX-Hydrochlorid). 7,6 g (0,04 Mol) VII-Base werden in 100 ml abs. Methanol gelöst und in Gegenwart von 4 g Raney-Ni bei 50 Atm. und 90° 5 Std. hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird die reine Lösung eingengt. Ausbeute 7,4 g weisse Substanz. Smp. 247–250° (Zers.). Aus 50 ml abs. Äthanol und 40 ml abs. Äther werden 6,3 g 2 α -Methyl-3 β -tropanol-hydrochlorid (IX-HCl) in Kristallen erhalten. Ausbeute 83%.

Zur Drehung und zur Analyse wurde 3 Std. bei 100° und 2 Torr getrocknet. Smp. 251–252°. (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = +33,5^{\circ}$ ($c = 1,703$ in Wasser; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +0,57^{\circ}$).

$C_9H_{18}ONCl$	Ber. C 56,07	H 9,42	N 7,27	Cl ⁻ 18,41%
(191,61)	Gef. „ 56,22	„ 9,26	„ 7,25	„ 18,32%

Base IX. Das Hydrochlorid wird in der bei dem 2 β -Isomeren beschriebenen Weise in die Base übergeführt. 2 α -Methyl-3 β -tropanol liess sich (Ölbad 124°) bei 6 Torr und 105–106° destillieren. Die Substanz ist stark hygroskopisch. Ausbeute 86%. $[\alpha]_D^{20} = +38,5^{\circ}$ ($c = 2,205$ in abs. Äthanol; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +0,85^{\circ}$).

N-Methyl-2 α -methyl-3 β -oxy-tropanium-jodid (Methojodid von IX). Bei der Darstellung hielten wir uns genau an die für die Synthese des entsprechenden 2 β -Isomeren angegebene Vorschrift. Das entstandene Methojodid (2,35 g) wird aus 15 ml abs. Methanol umkristallisiert. Nach dem Trocknen (100°, 5 Std., 2 Torr) Smp. 294° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = +27^{\circ}$ ($c = 2,004$ in Wasser; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +0,54^{\circ}$).

$C_{10}H_{20}ONJ$	Ber. C 40,39	H 6,80	N 4,71	J ⁻ 42,72%
(297,09)	Gef. „ 40,55	„ 6,76	„ 4,87	„ 42,48%

2 α -Methyl-3 β -acetoxy-tropan. 7,75 g (0,05 Mol) IX werden in der bei dem 2 β -Isomeren beschriebenen Weise behandelt. Die Base wurde (Ölbad 108°) bei 1 Torr und 92° destilliert. Man erhielt 8,97 g farbloses Öl. Ausbeute 91%.

Hydrobromid. 1 g IX-Acetat wurde auf die bei dem 2 β -Isomeren beschriebene Weise in das Hydrobromid übergeführt. Nach dem Trocknen (3 Std. bei 100° und 2 Torr) Smp. 192–194°. $[\alpha]_D^{20} = +49,3^{\circ}$ ($c = 1,943$ in abs. Äthanol; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +0,96^{\circ}$).

$C_{11}H_{20}O_2NBr$	Ber. C 47,47	H 7,25	N 5,04	Br ⁻ 29,18%
(278,10)	Gef. „ 47,62	„ 7,43	„ 5,11	„ 28,78%

Nor-2 α -methyl-3 β -tropanol. 7,5 g (0,07 Mol) BrCN werden in der bei dem 2 β -Isomeren beschriebenen Weise mit 7,88 g (0,04 Mol) 2 α -Methyl-3 β -acetoxy-tropan in abs. Benzol behandelt. Die Ätherlösung wird von dem geringen unlöslichen Rückstand befreit und nach dem Entfärben (Tierkohle) eingengt. Es ergeben sich 7,2 g lichtgelbes N-Cyan-nor-2 α -methyl-3 β -acetoxy-tropan. Ausbeute 88%. 1,2 g des obigen Produktes werden aus 1,2 ml abs. Benzol und 2,4 ml Petroläther umkristallisiert und 8 Std. bei 67° und 2 Torr getrocknet. Smp. 79–81°. $[\alpha]_D^{20} = +52^{\circ}$ ($c = 2,001$ in abs. Äthanol; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +1,04^{\circ}$).

$C_{11}H_{13}O_2N_2$	Ber. C 64,49	H 6,40	N 13,39%
(205,12)	Gef. „ 64,12	„ 6,18	„ 13,36%

6 g (0,03 Mol) N-Cyan-nor-2 α -methyl-3 β -acetoxy-tropan werden in einer Lösung von 6 g NaOH in 60 ml Wasser 12 Std. bei 100° im Wasserbad unter Rühren hydrolysiert. Die Lösung wird nach dem Abkühlen geklärt, abfiltriert und nach Zugabe von 18 g NaOH ausgeäthert (8 \times 30 ml). Die getrocknete Lösung hinterlässt einen kristallinen Rückstand (3,9 g) in 92-proz. Ausbeute, der aus 300 ml abs. Äther umkristallisiert wird.

Zur Drehung und Analyse wurde bei 78° und 2 Torr 6 Std. getrocknet. Smp. 124–125°. $[\alpha]_D^{20} = +50,5^\circ$ ($c = 2,003$ in abs. Alkohol; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +1,01^\circ$).

$C_8H_{15}ON$	Ber. C 68,02	H 10,71	N 9,93%
(141,19)	Gef. ,, 68,37	,, 11,06	,, 9,91%

p-Nitrophenyl-m-oxazinderivat XIII aus Nor-2 α -methyl-3 β -tropanol. 1,41 g (0,01 Mol) Nor-2 α -methyl-3 β -tropanol werden in 95 ml trockenem Chlorbenzol gelöst, mit CO₂ gesättigt und mit 1,51 g (0,01 Mol) p-Nitrobenzaldehyd versetzt. Nach der üblichen Aufarbeitung (siehe 2 β -Isomeres) wird der Rückstand aus 4 ml abs. Äther umkristallisiert. Erhalten 1,182 g gelbes p-Nitrophenyl-2 α -methyl-tetrahydro-m-oxazin.

Zur Drehung und Analyse wurde 24 Std. bei 20° und 2 Torr über P₂O₅ und Paraffin getrocknet. Smp. 96–104°. $[\alpha]_D^{20} = +70,5^\circ$ ($c = 2,010$ in abs. Benzol; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +1,41^\circ$).

$C_{15}H_{18}O_3N_2$	Ber. C 65,66	H 6,62	N 10,22%
(247,16)	Gef. ,, 65,35	,, 6,41	,, 10,32%

Spaltung des Oxazins XIII. A) 0,1508 g Nor-2 α -methyl-3 β -tropanol werden in 10 ml 2% Salzsäure enthaltendem 90-proz. Äthanol gelöst. $[\alpha]_D^{20} = +56,2^\circ$ ($l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +0,85^\circ$).

B) 0,3114 g XIII werden in 5 ml 2% Salzsäure enthaltendem 90-proz. Äthanol gelöst, 30 Min. auf 60° im Wasserbad erwärmt und nach dem Abkühlen auf 20° mit obigem Lösungsmittel auf 10 ml ergänzt. $[\alpha]_D^{20} = +54,8^\circ$ ($\alpha_D^{20} = +0,85^\circ$; $l = 1$ dm).

0,3114 g XIII sollten nach Hydrolyse 0,1618 g Nor-2 α -methyl-3 β -tropanol liefern.

2 α -Methyl-tropan-3-on (XI). 7,8 g (0,05 Mol) 2 α -Methyl-3 β -tropanol (IX), in 150 ml Eisessig gelöst, werden mit 3,4 g CrO₃, das in 3,4 ml Wasser und 34 ml Eisessig gelöst ist, binnen 4 Std. bei 65° unter Rühren versetzt. Man erwärmt nachher 30 Min. auf 90° und destilliert unter 25 Torr aus dem Wasserbad bis zur Trockene. Der Rückstand wird in 60 ml Wasser gelöst und mit NaOH unter Eiskühlung auf pH 10 eingestellt. Nach dem Ausäthern (8 \times 50 ml) wird die Lösung getrocknet und eingedampft; der Rückstand (6,4 g) wird fraktioniert destilliert. Vorlauf Sdp.₁₀ 104–106°, Ölbadtemperatur 130°, 2,2 g (28,5%) eines leichtflüssigen, farblosen Öles; Hauptlauf Sdp.₁₀ 118–120° (Ölbadtemperatur 144–146°), 3,9 g (50%) dickflüssiges Öl.

Letzteres erwies sich auf Grund der Eigenschaften seines Hydrochlorids und seines Methojodids mit IX identisch.

Der Vorlauf reduzierte *Fehling'sche* Lösung selbst bei 5 Min. langem Kochen nicht. — Diese Oxydation konnte weder mittels Aluminiumphenolat noch mit Al-Isopropylat in Toluol oder Xylol mit Cyclohexanon als Dehydrierungsmittel bewirkt werden.

Das Keton wird auf übliche Weise in das Hydrochlorid überführt: 1,92 g rohes Hydrochlorid vom Smp. 187–190°. Aus 24 ml Alkohol-Äther (1:1) umgelöst und getrocknet (100°; 2 Std., 2 Torr), zeigte es den Smp. 191–192°. $[\alpha]_D^{20} = +8,25^\circ$ ($c = 2,430$ in Wasser; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +0,20^\circ$).

$C_9H_{16}ONCl$	Ber. C 56,96	H 8,51	N 7,39	Cl- 18,70%
(189,60)	Gef. ,, 57,00	,, 8,50	,, 7,39	,, 18,42%

Beim Oximieren lieferte dieses rechtsdrehende Keton XI in 82-proz. Ausbeute das linksdrehende Oxim, das auch aus dem 2 α -Methyl-3-tropanon (XI) durch Inversion am C₂ entstand. Smp. 151–152°. $[\alpha]_D^{20} = -38,2^\circ$ ($c = 1,950$ in abs. Äthanol; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -0,74^\circ$).

N-Benzoyl-nor-2 β -methyl-3 β -tropanol. 0,196 g Nor-2 β -methyl-3 β -tropanol werden in 10 ml Benzol gelöst, mit 0,165 ml Benzoylchlorid versetzt und darauf mit

2 ml 1-n. NaOH kräftig 1 Std. geschüttelt. Nach der Extraktion mit 25 ml Chloroform wird der Auszug mit 10 ml 10-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und nachher mit 10 ml Wasser gewaschen und über Natriumcarbonat getrocknet. Der Eindampfrückstand liefert aus Äther weisse Kristalle. Smp. 177–178°. $[\alpha]_D^{20} = +19,20$ ($c = 2,14$ in abs. Dioxan).

$C_{15}H_{19}O_2N$ (245,31) Ber. C 73,44 H 7,80% Gef. C 73,24 H 7,86%

N-Benzoyl-nor-2 α -methyl-3 β -tropanol. 0,146 g der nor-Verbindung werden wie oben mit 0,127 ml Benzoylchlorid in 10 ml Benzol und 2 ml NaOH benzyliert und das Reaktionsgemisch genau wie beim Epimeren aufgearbeitet. Smp. 141–142°. $[\alpha]_D^{20} = -8,45^0$ ($c = 1,42$ in Dioxan).

$C_{15}H_{19}O_2N$ (245,31) Ber. C 73,44 H 7,80% Gef. C 72,85 H 7,56%

Acyliwanderungsversuche. 1. 0,214 g N-Benzoyl-nor-2 β -methyl-3 β -tropanol löste man in 10 ml Dioxan, setzte 2,1 ml 2-n. abs. dioxanische Salzsäure hinzu und erwärmt am Dampfbad 1 Std. Nach dem Verjagen des Lösungsmittels im Vakuum lässt sich der Rückstand aus Alkohol-Äther umlösen. Das infolge N \rightarrow O-Acyliwanderung entstandene Aminoester-Salz zeigt den Smp. 270° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = -47,5^0$ ($c = 0,89$ in Wasser).

$C_{15}H_{20}O_2NCl$ Ber. C 63,93 H 7,15 Cl 14,12%
Gef. „ 64,32 „ 7,41 „ 14,51%

Durch Alkalischemachen der konz. wässrigen Lösung des Aminoester-Salzes konnte man aus 0,1 g Hydrochlorid 0,07 g des N-Benzoylderivates vom Smp. 177–178° gewinnen, das mit dem authentischen N-Benzoylderivat keine Smp.-Erniedrigung gab.

2. 0,142 g N-Benzoyl-nor-2 α -methyl-3 β -tropanol wurden in 10 ml abs. Dioxan gelöst und mit 1,45 ml 2-n. dioxanischer Salzsäure im Dampfbad 1 Std. zum Rückfluss erwärmt. Nach dem Eindampfen liess sich das Hydrochlorid des Aminoesters erhalten; aus Alkohol-Äther gewinnt man 0,1 g Reinprodukt. Smp. 235° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = +53,4^0$ ($c = 1$ in Wasser).

$C_{15}H_{20}O_2NCl$ (281,775) Ber. Cl 14,12% Gef. Cl 13,52%

Die umgekehrte O \rightarrow N-Acyliwanderung erfolgte auch hier leicht unter Einwirkung von 2 ml 2-n. Kaliumcarbonatlösung auf 0,09 g des Aminoester-Salzes. Smp. allein und mit dem N-Benzoylderivat gemischt 141–142°.

3. Acyliwanderung N \rightarrow O beim N-Benzoyl-nor-ecgonin. 1,063 g Säureamid (Smp. 163°, aus Nor-ecgonin durch Benzylieren nach *Schotten-Baumann* erhalten) wird in 25 ml abs. Dioxan und 13,6 ml 4-n. dioxanischer Salzsäure gelöst und 1 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach dem Eindampfen im Vakuum wird der Rückstand aus Äthanol umgelöst; Ausbeute 0,5387 g Hydrochlorid vom Smp. 228–229°; $[\alpha]_D^{20} = -42^0$ (H_2O). Identisch mit O-Benzoyl-nor-ecgonin-hydrochlorid.

Die umgekehrte O \rightarrow N-Acyliwanderung ist inzwischen von *Findlay*¹⁾ bereits beschrieben worden.

N-Carbamylnor-cocain (XIa). 1 g N-Cyan-nor-cocain lösten wir in 10 ml analysenreinem Eisessig und versetzten mit 1 ml konz. H_2SO_4 und 0,1 ml Wasser. Die eingangs lauwarmlösung wurde 4 Std. bei 25° aufbewahrt und dann mit 100 ml wasserfreiem Äther geschüttelt. Die ausgeschiedenen Kristalle wogen 0,9 g nach Trocknen bei 60° im Vakuum. Die Analysendaten entsprechen denen des sauren Sulfats von XIa.

$C_{17}H_{20}O_6N_2 \cdot H_2SO_4$ Ber. C 47,41 H 5,15 N 6,51 SO_4 22,4%
(430,25) Gef. „ 47,16 „ 5,54 „ 6,21 „ 22,6%

Die Base (Smp. 170°) erhielt man durch Verreiben des Sulfats mit einer 2-n. K_2CO_3 -Lösung. Nach dem Umlösen aus Aceton stieg der Smp. auf 179–180°. $[\alpha]_D^{20} = -27,5^0$ in Methanol.

$C_{17}H_{20}O_5N_2$ Ber. C 61,30 H 6,31 N 8,40 OCH_3 9,22%
(332,17) Gef. „ 61,47 „ 6,23 „ 8,44 „ 9,35%

¹⁾ S. P. Findlay, Am. Soc. 75, 4624 (1953).

Methylester XIb und cyclisches Ureid XII des N-Carbamyl-nor-ecgonins. 7,45 g XIa werden in 33,5 ml abs. Methanol gelöst, auf -15° abgekühlt, mit 17,9 ml einer 1,24-n. Natriummethylat-Lösung versetzt und 84 Std. im Kühlschrank aufbewahrt. Ein aliquoter Teil der Reaktionslösung wird in ein 1-dm-Rohr eingetragen (der Vorgang kann auf diese Weise oft und rasch polarimetrisch verfolgt werden). Die Linksdrehung nimmt beträchtlich zu (von $-27,5^{\circ}$ auf $-39,3^{\circ}$). Dann engt man die Lösung bei 0° im Vakuum auf ein Drittel ein, filtriert die ausgeschiedenen Kristalle des Methylesters XIb ab und fällt aus der Mutterlauge durch Aceton die Natriumsalze und eine weitere Menge desselben Esters (insgesamt 2,35 g) aus. Der Ester schmilzt bei 212° und liefert sofort die richtigen Analysenzahlen. $[\alpha]_D^{20} = -93,5^{\circ}$ (70-proz. CH_3OH). Demnach erfolgt keine optische Umkehrung während der Kondensation.

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_2$ (228,14)	Ber. C 52,60 Gef. ,, 52,88	H 7,07 ,, 7,30	N 12,28 ,, 12,12	OCH_3 13,55% ,, 12,94%
--	-------------------------------	-------------------	---------------------	------------------------------------

Das Gemisch der Natriumsalze (4,5 g) enthält nur 2% OCH_3 . Nach Bestimmung des Na-Gehaltes (10,3%) versetzt man die Suspension in 30 ml Äthanol mit der berechneten Säuremenge (5,84 ml 3,4-n. HCl in abs. Äthanol), zentrifugiert vom NaCl ab, dampft im Vakuum ein und kristallisiert den Rückstand mehrmals aus Aceton-Äther. Dann wird aus Äthanol-Äther umgelöst. Das cyclische Ureid schmilzt bei 198° . $[\alpha]_D^{20} = -1,5^{\circ}$. Diese Verschiebung des Drehungsvermögens nach rechts erfolgt allgemein beim Ringschluss der verschiedensten Tropanolderivate, so z. B. bei den Übergängen VIII \rightarrow XII und IX \rightarrow XIII.

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_2$ (196,1)	Ber. C 55,00 Gef. ,, 55,45	H 6,16 ,, 6,30	N 14,29 ,, 14,09	OCH_3 0 ,, 0	aktiver H 1,01% ,, 1,03%
--	-------------------------------	-------------------	---------------------	--------------------------	-----------------------------

(nach Zerevitinov)

Die Mikroanalysen wurden in unserer Analytischen Abteilung von Dr. *Éva Fodor-Varga*, Frl. *K. Láng*, Frau *M. Szalavári-Tóth* und Frl. *R. Minárovics* ausgeführt.

Wir danken für seine Mitwirkung Herrn *Miklós Halmos* und für die technische Hilfe Herrn *Gyula Szabadi*.

SUMMARY.

The structure of cocaine (I) is definitively determined as (-)-2 β -carbomethoxy-3 β -benzoyloxy-tropane.

Intramolecular bridges were formed between (1) ring-N and OH groups in both cocaine and ψ -cocaine derivatives; (2) ring-N and the carboxyl group in N-Carbamyl-nor-ecgonine; (3) CH_2OH and OH groups in ecgoninol by forming a highly sensitive four-membered oxide-ring.

Cocaine (I) and ψ -cocaine (II) were converted into two epimeric 2-methyl-3-tropanones; the C_2 -epimerism of I and II is therefore conclusively proved.

Organisch-Chemisches Institut
der Universität Szeged (Ungarn).