

114. Die Bestimmung der Konfiguration der am Pyrrolidinring Sauerstofffunktionen enthaltenden Tropanalkaloide.

5. Mitteilung¹⁾ über Stereochemie der Tropanalkaloide

von G. Fodor²⁾, J. Tóth und I. Vincze.

(28. II. 54.)

Früher ausgeführte Untersuchungen über Tropane stellten die Konfiguration der Tropine³⁾ und Cocaine⁴⁾ 5) fest. Andererseits ist durch stereochemische Deutung der Bildung von Oscin (II) aus Scopolamin (I) die Stereochemie des letzteren geklärt⁶⁾; die Richtigkeit dieser Deduktion wurde unlängst durch die Überführung von I in *d,l*-3,6-Dioxy-tropan (III) überprüft⁷⁾. Aus den geschilderten Umwandlungen steht die anti-(α)-Lage⁸⁾ der C₃-OH-Gruppe sowohl von I wie auch von III fest. Bezüglich der Konfiguration von III am C₆₍₇₎-Atom lieferte die Beobachtung von *Mitchell & Trautner*⁹⁾ den einzigen, wenn auch wichtigen Anhaltspunkt, indem sie *l*-O₃-Valeryl-3,6-dioxy-tropan durch Oxydation zu einem neutralen Stoff abbauen konnten, ohne aber das chemische Verhalten desselben näher untersucht zu haben, dessen Analyse für die Formel eines cyclischen Urethans zutreffende Zahlen lieferte. Andererseits ist die räumliche Lage der am C₆ und C₇ haftenden, *cis*-ständigen¹⁰⁾ Hydroxylgruppen von Meteloidin im Verhältnis zum Ring-Stickstoffatom nur angedeutet¹¹⁾, aber bisher nicht bewiesen.

Es wurde nun eine einfache Methode zum Konfigurationsbeweis von Aminoalkoholen mit einem tertiär gebundenen Stickstoffatom ausgearbeitet, die zugleich eine eindeutige Lösung der erwähnten Konfigurationsprobleme ermöglichte. Sie bietet gewisse Vorteile anderen Methoden gegenüber, für deren Anwendung die tertiäre Base zuerst zur sekundären abgebaut werden muss.

¹⁾ Vorangehende Mitteilung: Ö. Kovács, G. Fodor & I. Weisz, *Helv.* **37**, 892 (1954).

²⁾ Vorgetragen an der Winterversammlung der Schweiz. Chemischen Gesellschaft vom 28. Februar 1954 in Zürich und veröffentlicht laut besonderem Beschluss des Redaktionskomitees.

³⁾ G. Fodor & K. Nádor, *Soc.* **1953**, 721.

⁴⁾ G. Fodor & Ö. Kovács, *Soc.* **1953**, 724.

⁵⁾ G. Fodor, Ö. Kovács & J. Weisz, *Nature* **1954**, im Druck; *Helv.* **37**, 892 (1954).

⁶⁾ G. Fodor, *Nature* **170**, 278 (1953); vgl. auch J. Meinwald, *Soc.* **1953**, 713; R. C. Cookson, *Chem. and Ind.* **1953**, 337.

⁷⁾ G. Fodor & Ö. Kovács, *Research* **5**, 534 (1952); *Soc.* **1953**, 2341.

⁸⁾ Bezüglich der Nomenklatur von Tropanderivaten siehe ³⁾.

⁹⁾ Wm. F. Mitchell & E. M. Trautner, *Soc.* **1947**, 1330.

¹⁰⁾ Cl. Schöpf & H. Arnold, *A.* **558**, 121 (1947).

¹¹⁾ K. Alder & H. A. Dortmann, *B.* **86**, 1544 (1953).

*Mills, Parkin & Ward*¹⁾ versuchten vergeblich, die N-epimeren N-Carbäthoxymethyl-Derivate des 4-Piperidinols zu einem Lactonsalz zu cyclisieren; seitdem ist man unseres Wissens zu keiner erfolgreichen Anwendung dieses Prinzips gelangt. Auf Grund von Dipolmomentmessungen und N \rightarrow O-Acylwanderungsversuchen des einen von uns mit *Lestyán*²⁾ am 4-Piperidinol kann das Ausbleiben dieser Kondensation durch die grosse Entfernung des Ringstickstoffatoms von der C₄-OH-Gruppe gedeutet werden.

Folglich versuchten wir die Kondensation von *d,l*-Oscin (II), *d,l*-3,6-Dioxy-tropan (III) und Teloidin (3,6,7-Trioxy-tropan; VIII) mit Jodessigsäure-äthylester zu den entsprechenden Estern, bzw. Lactonen. Diese liess sich im Falle von Oscin glatt durchführen, indem – ohne Isolierung des als Zwischenprodukt gebildeten N-Carbäthoxymethyl-Abkömmlings – das Lacton IV in guter Ausbeute erhalten wurde. Die Struktur folgt ausser aus den genau stimmenden Analysen auch aus der umkehrbaren Verseifung von IV zum Betain V. Durch Einwirkung verschiedener Mineralsäuren entstanden umgekehrt aus dem Betain die entsprechenden Salze des Lactons. Scopolamin wurde mit Jodessigester umgesetzt; das quaternäre Salz VI lieferte bei der sauren Hydrolyse infolge der Abspaltung der Tropasäure, Ringschluss zum Oscin und darauffolgender Umesterung mit der am N haftenden Carbäthoxygruppe gleichfalls „Oscin-lacton“ (IV).

d,l-3,6-Dioxy-tropan (III) wurde bei der gleichen Arbeitsweise in ein quaternäres Lacton-jodid VII überführt, dessen Eigenschaften – Analyse und Überführbarkeit in das Betain – dieser Struktur vollkommen entsprachen.

Die angeführten Versuche können als kaum anfechtbare Beweise für die syn-(β)-Lage der Sauerstoff-Funktionen am C₆₍₇₎ von I, II und III gelten.

Auf dieser Grundlage schien uns auch die Untersuchung der Konfiguration der Alkaminkomponente des Meteloidins angebracht.

*Schöpf & Arnold*³⁾ stellten durch katalytische Hydrierung des Teloidinons das Teloidin dar. Hingegen entstand bei der Reduktion mittels Na in Äthanol das C₃-Epimere, ψ -Teloidin. In allen bisher untersuchten Fällen führte die erstgenannte Reduktion der Tropanketone überwiegend zu den 3 α -(anti)-Tropanolen⁴⁾⁵⁾, während die zweite Arbeitsweise⁶⁾ (sogar im Falle der Anwendung komplexer Me-

¹⁾ *H. W. Mills, J. D. Parkin & W. J. V. Ward*, Soc. **1927**, 2613.

²⁾ *G. Fodor & J. Lestyán*, Magy. Kém. Foly. **59**, 241 (1953).

³⁾ *Cl. Schöpf & H. Arnold*, A. **558**, 121 (1947).

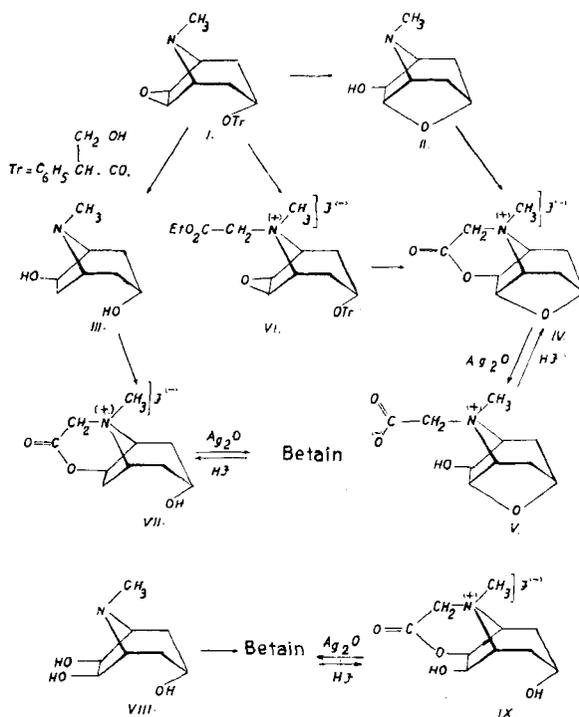
⁴⁾ *A. Stoll, B. Becker & E. Jucker*, Helv. **35**, 1263 (1952).

⁵⁾ *L. C. Keagle & W. H. Hartung*, Am. Soc. **68**, 1608 (1946).

⁶⁾ *R. Willstätter*, B. **29**, 936 (1896).

talhydride¹⁾) zur Ausbildung syn-(β)-ständiger²⁾ OH-Gruppen diene. Für Teloidin kann folglich die Struktur eines 3 α -Tropanols vorausgesetzt werden.

Die Lage der benachbarten cis-ständigen OH-Gruppen an den C-Atomen 6 und 7 konnte man nun gleicherweise durch Überführung in ein quaternäres Lactonsalz klären. Dieses entstand zwar nicht unmittelbar bei dem Umsatz von VIII mit Jodessigester, wohl aber durch Eindampfen der Lösung des Betains in Halogenwasserstoffsäuren.



Hiedurch ist nun die syn-(β)-Konfiguration beider cis-OH-Gruppen im Teloidin mit grosser Wahrscheinlichkeit bewiesen. Es blieb eine Alternative dennoch übrig, und zwar die Frage, ob die Lactonbindung nicht etwa die C₃-OH-Gruppe (deren Konfiguration nur per analogiam gesichert ist) miteinbezog. Da die Zerlegung des Lactons mit Hilfe irgendeines optisch aktiven Anions in Antipoden zu umständlich erschien, unterwarfen wir sowohl Teloidinon als auch das Salz des Lactons der Perjodsäure-Oxydation.

¹⁾ Rafat Mirza, Nature **170**, 630 (1952); cf. A. K. Bose & D. K. Roy Chaudhuri, Nature **171**, 652 (1953).

²⁾ M. B. Sparke, Chem. and Ind. **1953**, 749.

Teloidinon verbrauchte augenblicklich 1 Mol HJO_4 , das Lacton hingegen reagierte überhaupt nicht. Die Struktur des Lactons wird also durch Formel IX richtig wiedergegeben.

Als endgültige positive Stütze hierfür soll dennoch das Zerlegen von IX in Antipoden versucht werden. Andererseits wird die Konfiguration der C_3 -OH-Gruppen von Teloidin und ψ -Teloidin in die Untersuchungen miteinbezogen werden.

Es ist auffallend, dass die Sauerstoff-Funktionen jedes natürlichen, an der Endo-äthylenbrücke substituierten Tropanderivates sich in der Nähe des Ringstickstoffatoms befinden. Andererseits sei auf die Leichtigkeit hingewiesen, mit der der Abstand zwischen N und der 6- bzw. 7-ständigen Hydroxylgruppe überbrückt werden konnte. Dies ist mit der verhältnismässig grossen konfigurativen Stabilität des tertiären Stickstoffatoms erklärbar. An anderen Tropanderivaten ist bereits früher von uns festgestellt worden⁴⁾, dass sie quaternäre Salze grosser konfigurativer Stabilität bilden; andererseits ist eine überraschende Selektivität der Quaternisierungsrichtung zu beobachten. Eine eingehendere Analyse dieser Frage fand a. a. O. statt¹⁾ und es soll auf diese Frage noch zurückgekehrt werden.

Die feste stereochemische Verbundenheit aller Tropanalkaloide dieses Typs kann kaum zufällig sein. Im Gegenteil kann man den gemeinsamen Ursprung dieser Stoffe in der Pflanzenzelle oder aber ihre gegenseitige Umwandlung mit Recht voraussetzen. Diese Annahme scheint durch einen unlängst mitgeteilten Befund *Schöpf's*²⁾ unterstützt zu sein. Während nämlich Tropinon, Teloidinon sowohl wie 6-Oxy-tropinon unter physiologischen Bedingungen aus den entsprechenden Dialdehyden äusserst leicht zugänglich sind, gelang es nicht, den nach Überwindung grosser Schwierigkeiten synthetisierten²⁾ Epoxy-succindialdehyd zum entsprechenden 6,7-Epoxy-tropinon zu kondensieren. *Schöpf* vermutet auf Grund dieses Versuchsergebnisses, dass das Scopolamin in der Pflanze kaum aus Epoxy-succindialdehyd gebildet sein kann. Es ist auch nach unserer Meinung vielmehr anzunehmen, dass Scopolamin aus einem anderen Tropanderivat infolge sekundärer Umlagerung entstanden ist. Die Richtigkeit dieser Annahme soll durch weitere experimentelle Untersuchungen überprüft werden.

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

¹⁾ *G. Fodor*, Vortrag am Kongress f. Organ. Chemie d. Ungarischen Chem. Ges. zu Szeged, 20. September 1952; vgl. *Magy. Kém. Foly.* **59**, 242 (1953).

²⁾ *Cl. Schöpf & A. Schmetterling*, *Angew. Ch.* **64**, 591 (1952).

Experimenteller Teil.

Lacton des N-Carboxymethyl-oscinium-jodids (IV). 1,2254 g Oscin (II) löste man in 5 ml abs. Benzol und fügte die Lösung von 1,7 g frisch destilliertem Jodessigsäure-äthylester in 5 ml Benzol hinzu. Nach 16 Std. Erwärmen am Dampfbad unter Rückfluss schieden sich schwach gelblich gefärbte Kristalle (1,4216 g) aus, die aus wasserfreiem Äthanol umgelöst 0,732 g analysenreines Produkt lieferten. Smp. 246° (Zers.).

$C_{10}H_{14}O_3NJ$	Ber. C 37,17	H 4,37	N 4,34	J- 39,28%
(323,14)	Gef. ,, 36,83	,, 4,47	,, 4,27	,, 39,23%

Betain des N-Carboxymethyl-oscins (V). 0,45 g obiges Lacton wurden in 45 ml Wasser gelöst, mit 0,4 g Silberoxyd versetzt und 6 Std. auf der Maschine geschüttelt. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockene verdampft. Der Rückstand liess sich aus 150 ml heissem abs. Alkohol umkristallisieren: 0,22 g, Smp. 266° (Zers.).

$C_{10}H_{15}O_4N$	Ber. C 56,32	H 7,09	N 6,62%
(213,23)	Gef. ,, 56,44	,, 7,13	,, 6,50%

0,1 g Betain V wurden in 2 ml konz. Jodwasserstoffsäure gelöst und die Lösung im Vakuum eingedampft. Der vom Jod rötlich gefärbte Rückstand wurde zuerst mit abs. Alkohol auf das Filter gebracht und dann aus Methanol-Äther umgelöst. Man erhielt 0,053 g Lacton IV, Smp. 247°. Der Analyse und der Smp.-Bestimmung nach ist es mit dem oben beschriebenen Lacton IV identisch.

N-Carbäthoxymethyl-scopolaminium-jodid (VI). 5 g Scopolamin-hydrobromid-trihydrat löste man in 40 ml Wasser und versetzte mit 4 g NaHCO₃. Die Base wird zehnmal mittels je 15 ml Chloroform extrahiert und die über Magnesiumsulfat getrocknete Lösung im Vakuum eingedampft. Auf diese Art liessen sich 3,275 g amorphe Scopolaminbase (I) erhalten, die man in 8,5 ml Benzol gelöst mit 2,2 g Jodessigsäure-äthylester reagieren liess. Nach 10 Std. Kochen am Rückfluss wurden die ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert und aus abs. Äthanol umgelöst. Reinausbeute 2,2 g farblose Kristalle vom Smp. 155°.

$C_{21}H_{27}O_6NJ$	Ber. C 48,85	H 5,27	N 2,71	J- 24,58%
(516,35)	Gef. ,, 49,14	,, 5,76	,, 3,04	,, 24,63%

Hydrolyse. 1,5 g Jodid VI wurden in 40 ml 10-proz. Salzsäure 18 Std. am Rückfluss gekocht. Die gelblich gefärbte Lösung wurde nachher im Vakuum auf 1/3 eingengt, die Tropensäure durch viermalige Extraktion mit je 20 ml Äther entfernt und die wässrige Lösung eingedampft. Umlösung des Rückstandes aus abs. Alkohol lieferte 0,33 g Lacton IV vom Smp. 247° (Zers.).

$C_{10}H_{14}O_3NJ$ (323,14)	Ber. J- 39,28%	Gef. J- 39,15%
------------------------------	----------------	----------------

Jodid des *d,l*-N-carboxymethyl-3 α ,6 β -dioxo-tropan-lactons (VII). 1,0 g *d,l*-3 α ,6 β -dioxotropan (III) wurde heiss in einem Gemisch von 6 ml Äthanol und 10 ml Benzol gelöst und nachher mit 2,277 g Jodessigsäure-äthylester versetzt. Die nach 1,5 Std. Kochen ausgeschiedenen Kristalle des Lactons VII liessen sich aus Äthanol umkristallisieren. Reinausbeute 0,6426 g, Smp. 259° (Zers.).

$C_{10}H_{16}O_3NJ$	Ber. C 36,94	H 4,96	N 4,31	J- 39,03%
(325,16)	Gef. ,, 37,48	,, 5,38	,, 4,40	,, 39,20%

Betain des *d,l*-N-Carboxymethyl-3 α ,6 β -dioxo-tropans. 0,3 g Lacton VII löste man in 20 ml Wasser und setzte aus 0,18 g Silbernitrat frisch gefälltes Silberoxyd hinzu. Die Suspension wurde 2 Std. auf der Maschine geschüttelt, filtriert und die Lösung im Vakuum eingedampft. Durch Umkristallisieren des Rückstandes aus Äthanol erhielten wir 0,131 g Betain vom Smp. 280° (Zers.).

$C_{10}H_{17}O_4N$	Ber. C 55,8	H 7,96	N 6,56%
(215,24)	Gef. ,, 55,83	,, 8,11	,, 6,4 %

0,059 g dieses Betains wurden in 1 ml frisch destillierter Jodwasserstoffsäure gelöst und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der anfangs amorphe Rückstand liess sich aus Äthanol leicht umkristallisieren; das gebildete Lacton VII zeigt den richtigen Smp. 259° (Zers.).

Ber. J- 39,03% Gef. J- 39,08%

Teloidin ($3\alpha,6\beta,7\beta$ -trioxy-tropan) aus Teloidinon ($6\beta,7\beta$ -dioxy-tropan-3-on). Die Reduktion konnte sowohl nach *Schöpf & Arnold* mittels PtO_2 wie auf folgende Weise durch Druckhydrierung durchgeführt werden: 3,52 g Teloidin löste man in 180 ml abs. Alkohol und hydrierte nach Zugabe von 3 g *Raney-Nickel* 7 Std. bei 100 Atm. Wasserstoffüberdruck und 70° in einem Schüttelautoklaven. Die vom Katalysator befreite Lösung wurde eingedampft und der kristalline Rückstand einmal aus Butanol umgelöst. Ausbeute 2,5604 g, Smp. 156–166°. Nach wiederholtem Umlösen aus Butanol wird der Smp. 168–169° erreicht.

Reaktion des Teloidins (VIII) mit Jodessigsäure-äthylester. 0,5274 g Teloidin wurden in einer Mischung von 14 ml Benzol und 5 ml wasserfreiem Äthanol gelöst und mit 1 ml Jodessigsäure-äthylester versetzt. Die Lösung erwärmte man im Ölbad 24 Std. unter Rückfluss. Nach kurzer Zeit begann die Ausscheidung des quaternären Salzes. Zum Schluss wurde der Niederschlag abfiltriert: 0,8408 g. Smp. unscharf 180–250°. Dieses Gemisch des quaternären Esters und des Lactons liess sich aus 200 ml abs. Alkohol fraktioniert umlösen. Die erste Fraktion schmolz scharf bei 255–266° und wog 0,1271 g.

Gef. C 43,83 H 6,22 N 4,54 J- 23,15%

Diese Analysendaten entsprechen der empirischen Formel $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_8\text{N}_2\text{J}$. Es scheint danach ein anomales Salz des Lactonjodids vorzuliegen. Dieses Produkt liess sich durch nasses Silberoxyd in das Betain überführen (siehe unten). Aus der Mutterlauge konnte ein zweites quaternäres Salz vom Smp. 204° (Zers.) gewonnen werden, dessen Analysenzahlen dem N-Carbäthoxymethyl-teloidinium-jodid einigermaßen entsprechen.

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{NJ}$ Ber. C 37,22 H 5,73 N 3,62 J- 32,78%
(387,22) Gef. „ 38,27 „ 6,11 „ 3,73 „ 32,62%

Fraktion I liess sich auf folgende Weise in das Betain überführen: 90 mg „Lactonjodidsalz“ wurden zwecks Hydrolyse in 10 ml Wasser gelöst und mit 0,07 g Silberoxyd 4 Std. auf der Maschine geschüttelt. Der Eindampfrückstand lieferte nach dem Umkristallisieren ein weisses Kristallpulver vom Smp. 252°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}$ Ber. C 51,94 H 7,41 N 6,1 %
(231,24) Gef. „ 52,06 „ 7,16 „ 5,91%

Jodid des *d,l*-N-Carboxymethyl-teloidin-lactons (IX). 700 mg Betain lieferten nach dem Eindampfen mit 10 ml Jodwasserstoffsäure und darauffolgendem einmaligem Umlösen des Rückstandes aus 30 ml Äthanol 650 mg Lacton vom Smp. 259° (Zers.).

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{NJ}$ Ber. C 35,12 H 4,72 N 4,13 J- 37,12%
(341,15) Gef. „ 35,28 „ 4,90 „ 4,03 „ 37,2 %

130 mg dieses Lactons wurden in 10 ml Wasser mit 130 mg Silberoxyd 2 Std. auf der Maschine geschüttelt, vom Silberniederschlag befreit, eingedampft und das entstandene Betain einmal aus Alkohol umgelöst. Smp. 252° (Zers.). Es erwies sich in allen Eigenschaften mit obigem Betain identisch.

Perjodsäureoxydation von Teloidinon und Lacton IX. 0,22007 g Teloidinon wurden in 25 ml Wasser gelöst. Von dieser Lösung wurden sofort 3 ml herauspipettiert, die 0,0264 g Teloidinon enthielten. Dieser Anteil wurde in 50 ml Wasser in einem Messkolben von 100 ml Inhalt verdünnt, dann mit 15 ml 0,1-n. H_5JO_6 versetzt und bis zur Marke aufgefüllt.

Anderseits wurden gleichzeitig 0,10131 g Lacton IX in wenig Wasser aufgelöst, das Jodid durch Hinzufügen von 0,050 g Silberacetat gefällt, der Niederschlag auf einem Glas-

filter abfiltriert und gründlich mit dest. Wasser ausgewaschen. Das Filtrat füllte man in einen 100-ml-Messkolben, gab 15 ml 0,1-n. H_5JO_6 hinzu und füllte bis zur Marke auf.

Inzwischen wurden 15 ml 0,1-n. Perjodsäure auf 100 ml verdünnt stehengelassen. Nach dem Bereiten der Lösung wurden zweimal je 10 ml aus allen drei Lösungen entnommen, mit 1,5 g $NaHCO_3$, 15 ml 0,02-n. K_3AsO_3 und 1 ml 20-proz. KJ versetzt, 15 Min. stehengelassen und mit 0,02-n. Jodlösung (Stärke als Indikator) zurücktitriert. Dieselbe Operation wurde nach $1\frac{1}{4}$, $2\frac{1}{4}$ und 14 Std. wiederholt. Ein Verbrauch an H_5JO_6 ist bloss im Falle des Teloidinons beobachtet worden (Verbrauch 1,49 ml); das Lacton und der Blindversuch lieferten die Nullwerte.

Die Mikroanalysen wurden in unserer analytischen Abteilung von Dr. *Éva Fodor-Varga*, Fr. *K. Láng*, Frau *M. Szalavári-Tóth* und Fr. *R. Minárovics* ausgeführt. Frau *A. Eszenyi* war uns bei zahlreichen Versuchen behilflich.

SUMMARY.

A new method for establishing the configurations of amino alcohols with a tertiary N-atom has been outlined.

Teloidine (VIII), *d,l*-oscine (II) and *d,l*-3,6-dihydroxy-tropane (III) furnished by action of ethyl iodoacetate the salts of the corresponding lactones (IV, VII and IX resp.) of the N-carboxymethyl derivatives, involving OH groups at carbon atoms 6 and/or 7. The *syn* (β)-position of these groups is therefore proved. N-carbethoxymethyl-scopolamine bromide furnished on hydrolysis the lacton-salt of N-carboxymethyl-oscine.

Consequently, all tropane alkaloids of this type belong to the same stereochemical series. This points to the probability of their common biogenetic origin.

Organisch-Chemisches Institut
der Universität Szeged (Ungarn).

115. Ein graphisches Verfahren zur Faktorisierung der Säkular-determinante aromatischer Ringsysteme im Rahmen der LCAO–MO-Theorie

von E. Heilbronner.

(10. III. 54.)

1. Besitzt das Ensemble derjenigen 2 p_z -AO's einer, in der x, y-Ebene liegenden, aromatischen Molekel, über welches sich das mobile π -Elektronensystem erstreckt, eine bestimmte Symmetrie, so ist es möglich, die zu diesem System gehörige Säkular-determinante zu faktorisieren¹).

¹) Wir wollen hier von jener Faktorisierung absehen, die sich bei der Einführung der üblichen Vereinfachungen in die LCAO–MO-Theorie auch dann bei alternierenden Kohlenwasserstoffen ergibt, wenn die Molekel und ihr π -Elektronensystem keine ebenen Symmetrien aufweisen (z. B. 1,2-Benzanthracen). Vgl. *C. A. Coulson & G. S. Rushbrooke*, Proc. Camb. Phil. Soc. **36**, 193 (1940).