

12. Konstitutionsbeweis eines Tropan-Vierringäthers. Darstellung von zwei neuen epimeren Ecgoninolen.

7. Mitteilung¹⁾ über Stereochemie der Tropanalkaloide
von **Ö. Kovács**²⁾, **I. Weisz**²⁾, **P. Zoller**³⁾ und **G. Fodor**²⁾.

(18. XI. 55.)

In einer früheren Abhandlung⁴⁾ dieser Reihe wurde die bei Schmelzpunktstemperatur verlaufende, quantitative Isomerisierung des 2 β -Chlormethyl-3 β -tropanols (Ia) in ein Hydrochlorid beschrieben, dessen Bildung und Eigenschaften sich am besten mit der Struktur eines Vierringäthers II deuten liessen. Neuerdings führten wir sowohl chemische als auch IR.-spektroskopische Untersuchungen mit II durch. Sie galten nicht mehr dem Konfigurationsbeweis des Cocains, sondern vielmehr dem Studium der Stereochemie des sauerstoffhaltigen Vierringes. Die Einwirkung verschiedener nucleophiler Reagenzien (z. B. Chlorid⁻⁵⁾, Acetat⁻⁶⁾, Hydroxyl-Ionen⁷⁾) auf β -Lactone war bereits Gegenstand eingehender Studien, und ihr sterischer Verlauf scheint zur Zeit auch schon weitgehend geklärt zu sein⁸⁾⁹⁾. An der Grundsubstanz, dem Trimethylenoxyd, und an dessen einfachen, asymmetrisch gebauten Abkömmlingen beschränken sich die Untersuchungen jedoch auf einige allzu energische, aber stereochemisch nicht abgeklärte Ringspaltungsreaktionen¹⁰⁾ (mit HBr, PCl₅, usw.). Es lag auch auf der Hand, die Aufspaltung des oben erwähnten Tropanderivat-Hydrochlorids II zur Herstellung von bisher unbekanntem, 3 α -ständige¹¹⁾ Sauerstofffunktionen enthaltenden Ecgoninolen und damit Ecgoninen heranzuziehen.

Für die Struktur des Isomerisierungsproduktes kamen prinzipiell sechs Möglichkeiten (A–F) in Betracht. In einer früheren Arbeit⁴⁾ wurde bereits darauf hingewiesen, dass

¹⁾ 6. Mittlg. *G. Fodor, J. Tóth & I. Vincze*, *J. chem. Soc.* **1955**, 3504.

²⁾ Inst. für organ. Chemie der Universität Szeged (Ungarn).

³⁾ Organ.-chem. Anstalt der Universität Basel.

⁴⁾ 4. Mittlg. *Ö. Kovács, G. Fodor & I. Weisz*, *Helv.* **37**, 892 (1954).

⁵⁾ *T. L. Gresham, J. E. Jansen, F. W. Shaver & J. T. Gregory*, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 999 (1948).

⁶⁾ *T. L. Gresham, J. E. Jansen & F. W. Shaver*, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 1003 (1948).

⁷⁾ *T. L. Gresham, J. E. Jansen, F. W. Shaver, J. T. Gregory & W. L. Beears*, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 1004 (1948).

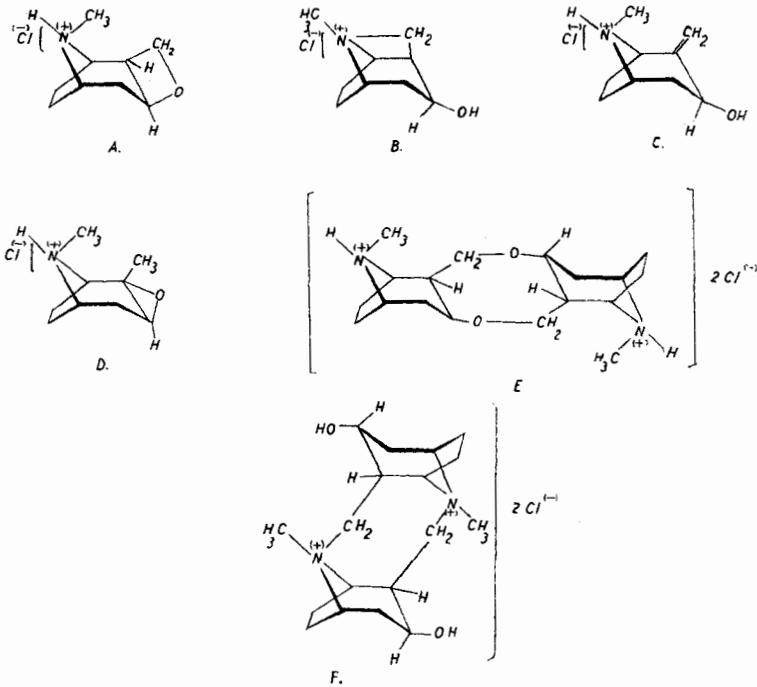
⁸⁾ *F. A. Long & M. Purchase*, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 3267 (1950).

⁹⁾ *A. R. Olson & R. J. Miller*, *J. Amer. chem. Soc.* **60**, 2687 (1938); *A. R. Olson & J. L. Hyde*, *J. Amer. chem. Soc.* **63**, 2359 (1941).

¹⁰⁾ *C. G. Derich & D. W. Bissel*, *J. Amer. chem. Soc.* **38**, 2478 (1916).

¹¹⁾ Bezüglich der Nomenklatur von Tropanderivaten siehe 1. Mittlg., *J. chem. Soc.* **1953**, 721.

Fernerhin lässt sich das tricyclische quaternäre Ammoniumsalz B modellmässig äusserst schwer vorstellen. Es kann zwar erwidert werden, dass *Löffler & Grosse*¹³⁾ 2-(β -Jodäthyl)-piperidin leicht zu einem Monoaza-bicyclo-octanammoniumsalz ringschliessen konnten; in diesem System lässt sich jedoch die Spannung viel besser verteilen als in dem infolge der Endo-äthylen-Brücke starren Tropanderivat. Trotzdem muss auf die unlängst erfolgte Umlagerung des Lupinin-tosylats in ein modellmässig ebenfalls kaum vorstellbares, einen stickstoffhaltigen Vierring aufweisendes tricyclisches Endomethylenammoniumsalz hingewiesen werden¹⁴⁾.



Im Laufe unserer neuen Versuche wurde zuallererst das Molekulargewicht des Hydrochlorides II ebullioskopisch zu 197,5 (Durchschnitt von 2 Bestimmungen; berechnet 189,6) ermittelt. Ferner wurde der Bildungsvorgang kinetisch verfolgt. I wird in wässriger Lösung bei 40° quantitativ zu II isomerisiert. Die titrimetrische Verfolgung des Zuwachses an Chlorid-Ionen sowie die Messung der Änderung des optischen Drehungsvermögens des Reaktionsgemisches gestatteten somit eine bequeme und genaue Bestimmung der Reaktionsgeschwindigkeit. Die nach der für monomolekulare Vorgänge

¹³⁾ K. Löffler & A. Grosse, Ber. deutsch. chem. Ges. **40**, 1336 (1907); vgl. C. F. Gibbs & C. S. Marvel, J. Amer. chem. Soc. **56**, 725 (1934).

¹⁴⁾ F. Galinovsky & H. Nesvadba, Mh. Chem. **86**, 1300 (1954).

gültigen Gleichung in verschiedenen Zeitpunkten der Reaktion berechneten k -Werte erwiesen sich als durchaus konstant und unabhängig von der Konzentration. Die Zahlenwerte von k stimmten bei beiden Methoden grössenordnungsmässig gut überein (vgl. Tab. 1). Dies beweist den monomolekularen Charakter des Vorganges, womit sämtliche Strukturmöglichkeiten, die eine Vereinigung von zwei Molekeln I erfordern, wegfallen.

Tabelle 1.

Geschwindigkeitskonstante k (in Min.^{-1}) der Umwandlung von I in II.

t (Min.)	20	30	40	50	60
Polarimetrisch, $C_1 = 0,1\text{-m.}: k$	0,023	0,023	0,025	0,025	0,024
Polarimetrisch, $C_2 = 0,2\text{-m.}: k$	0,023	0,022	0,025	0,024	0,024
Argentometrisch, $C = 0,1\text{-m.}: k$	0,011	0,012	0,013	0,013	0,013

Die Struktur B darf aus folgenden Gründen als zumindest unwahrscheinlich gelten: In Benzol-Lösung reagiert I mit Methyljodid in der Kälte überhaupt nicht, während in der Wärme der Isomerisierungsvorgang gegenüber der Quaternärisierung in den Vordergrund tritt. Die Quaternärisierung zu VII erfolgt dagegen glatt in Methanol und Äthanol, und das O-Acetylderivat von I lässt sich auch in Benzol leicht am Stickstoff methylieren. Es ist nun nicht ersichtlich, warum in I der Stickstoff mit der räumlich entfernten CH_2Cl -Gruppe leichter reagieren sollte als mit Methyljodid, um ein äusserst gespanntes quaternäres Salz B zu liefern, während er im O-Acetylderivat von I leichter mit Methyljodid reagiert. Sollte eine sterische Hinderung in I gegenüber dem Angriff von Methyljodid eine Rolle spielen, so ist der Angriff einer Molekel von entschieden grösserem Raumbedarf noch weniger anzunehmen.

Die quantitative Aufarbeitung des alkalischen Hydrolysats von II ermöglichte weitere bemerkenswerte Schlüsse. Aus dem in der früheren Mitteilung erwähnten, unter Einwirkung von n. Natronlauge entstandenen Gemisch von Ecgoninolen liessen sich unlängst¹⁵⁾ neben 29,2% (–)-2- β -Hydroxymethyl-3- β -tropanol, „Ecgoninol“ (III), 56,2% eines neuen, kristallisierenden, rechtsdrehenden 2-Hydroxymethyl-3-tropanols (IV) isolieren. Die Geschwindigkeit der alkalischen Ringspaltung ist stark von der Konzentration der Base abhängig (s. Tab. 2); der Vorgang folgt dem $\text{S}_{\text{N}}2$ -Typ.

Die Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf II lieferte gleichfalls zwei Produkte: Diacetyl-III und vorherrschend das Diacetylderivat VI. Letzteres gab bei der Hydrolyse ebenfalls das neue Diol IV.

¹⁵⁾ Vgl. G. Fodor, Vortrag an der Hauptjahrestagung der Chem. Ges. D.D.R., 23. Nov. 1954; Autoreferat: Angew. Chem. **67**, 211 (1955); Tagungsberichte **1954**, 137.

Diese Befunde, d. h. Inversion unter Einwirkung nucleophiler Reagenzien, sind mit keiner der drei eine freie 3β -ständige HO-Gruppe enthaltenden Strukturen B, C oder F vereinbar, da das C_3 -Kohlenstoffatom erfahrungsgemäss weder in den Cocainen, noch im Ecgoninol oder ψ -Ecgoninol beim Acetylieren oder bei der alkalischen Hydrolyse eine optische Umkehrung erleidet. Eine an C_2 erfolgte Inversion müsste aber das bekannte ψ -Ecgoninol bewiesener⁴⁾ Raumstruktur (2 α -Hydroxymethyl-3 β -tropanol) liefern, was durchaus nicht der Fall ist.

Schliesslich gelang es, das Methojodid VIIa durch Zusatz von einem Äquivalent n. NaOH unter Chlorwasserstoffabspaltung nahezu quantitativ in das Methojodid VIIIa des Ringäthers überzuführen. Die Cyclisierungsfähigkeit des 2 β -Chlormethyl-3 β -tropanols (I) blieb demnach auch dann erhalten, wenn der Stickstoff quaternärisiert wurde. Wie bereits erwähnt, verhindert dagegen eine C_3 -ständige Acetoxygruppe die Isomerisierung. Die Ringschlussreaktion kann demzufolge nur zwischen C_2 -CH₂Cl und C_3 -OH einsetzen.

Entgegen unsern Erwartungen ergab die energische Acetylyse des Ringäther-methochlorids VIIIb (analog derjenigen von II) nicht das Analoge von VI, nämlich das diacetylierte Methochlorid XI des dritten Ecgoninol-Epimeren, sondern es entstand – auf Grund der Elementaranalyse und Acetylbestimmung – ein ungesättigtes Monoacetylderivat, vermutlich IX. Dagegen gelang die Überführung von VIIIb mittels Acetylchlorid-Essigsäureanhydrid in ein acetyliertes Chlorhydrin, das mit dem Acetylderivat des Methochlorids VII identisch war. Demnach erfolgte diese Ringspaltung ohne Konfigurationsänderung. Der gleiche Verlauf wurde auch im Falle des „tertiären“ Ringäthers II beobachtet: es entstand XII – identisch mit dem acetylierten Hydrochlorid von I.

IR.-Spektren der Vierringäther^{a)}.

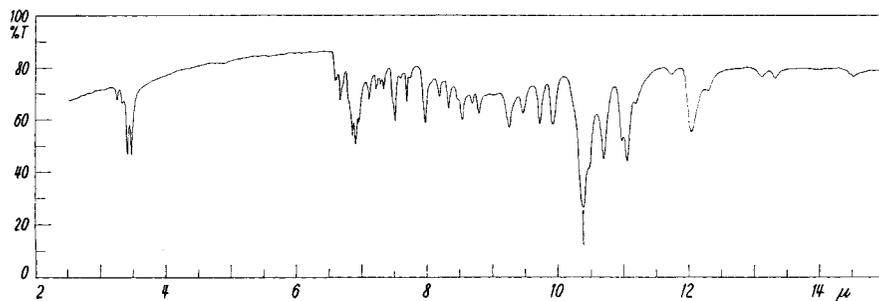


Fig. 1.

21,3-Anhydro-2 β -hydroxymethyl-3 β -tropanol-methojodid (VIIIa),
aufgenommen in KBr (0,95 mg in 265 mg KBr).

^{a)} Aufgenommen mit einem Perkin-Elmer-IR.-Spektrophotometer, Modell 21.

Neben diesen an sich befriedigenden Beweisen für die Vierring-äther-Struktur II schien es doch wünschenswert, parallel mit den chemischen auch spektroskopische Studien durchzuführen. Da Ätherbindungen im allgemeinen intensive und charakteristische Infrarotbanden erzeugen, war anzunehmen, dass sich solche Schwingungen in den Spektren von II, VIIIa und VIIIb würden finden lassen. In einer frühern Abhandlung¹⁶⁾ äusserten wir die Vermutung, dass eine oder mehrere der intensiven Banden zwischen 9 und 10 μ im Spektrum von II (vgl. Fig. 3) durch den Ringäther verursacht würden.

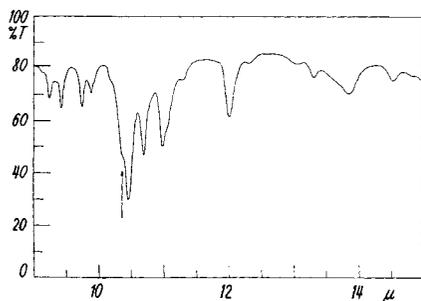


Fig. 2.

2¹,3-Anhydro-2 β -hydroxymethyl-3 β -tropanol-methochlorid (VIIIb) in Nujol, Schichtdicke ca. 0,02 mm.

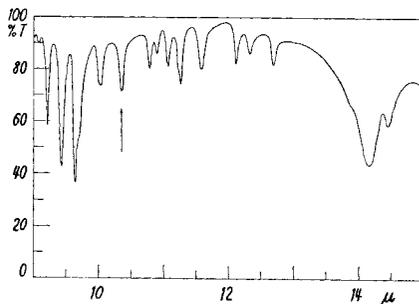


Fig. 3.

2¹,3-Anhydro-2 β -hydroxymethyl-3 β -tropanol-hydrochlorid (II) in Nujol, Schichtdicke ca. 0,02 mm.

Unsere späteren, auf breiterer Basis durchgeführten Untersuchungen bestätigen nun allerdings diese vorläufige Zuweisung nicht; vielmehr dürfte es sich bei der Bande bei 10,35 μ , welche in allen Ringäther-Spektren – und nur in diesen – auftritt, um die Schwingung dieses Äthers handeln. Diese Zuordnung wird auch durch die von *Barrow & Searles*¹⁷⁾ veröffentlichten Resultate ihrer Untersuchungen an Trimethylenoxyden gestützt; sie fanden dort eine charakteristische Bande bei 10,1 bis 10,2 μ , welche sie der durch die asymmetrische Valenzschwingung der Ätherbindungen verursachten Ringdeformation zuweisen. Das exklusive Auftreten dieser Bande in den Spektren der Ringäther darf bei gleichzeitigem Fehlen von (O–H)- sowie (C=O)-Funktionen (vgl. Fig. 1) als optischer Beweis für das Vorliegen eines Vierringäthers gelten.

Der Bildungsmechanismus des 2¹,3-Anhydro-2 β -hydroxymethyl-3 β -tropanols (II) lässt sich nunmehr folgendermassen vorstellen: Ia und Ib stellen die in dynamischem Gleichgewicht befindlichen Konstellationen dar; in letzterer ist die Möglichkeit einer H-Brücke zwischen C₃–OH und Ringstickstoff gegeben, die erst durch Einwirkung von Alkoholen aufgehoben wird. Sie lässt sich, wie erwähnt, in unpolaren Lösungsmitteln nicht quaternarisieren, wogegen Metha-

¹⁶⁾ G. Fodor, Acta chim. Acad. scient. hung. 5, 379 (1955).

¹⁷⁾ G. M. Barrow & S. Searles, J. Amer. chem. Soc. 75, 1175 (1953).

nol und Äthanol, die eine intramolekulare H-Brücke durch eine intermolekulare ersetzen können, eine glatte Umwandlung in das Methojodid ermöglichen. Im Falle einer solchen Assoziation zwischen C_3-OH und Stickstoff dürfte der hierdurch stärker nucleophil gewordene Sauerstoff den CH_2 -Kohlenstoff der an sich polaren $C \rightarrow Cl$ -Bindung angreifen und den Vierring schliessen. Das Proton gehört nun völlig dem Stickstoff zu, während das Chlor sich vom Kohlenstoff anionisch ablöst. Andererseits beruht die Ringätherbildung aus dem Methojodid VII offenbar auf der Einwirkung der HO-Ionen; sie verläuft demgemäss vermutlich bimolekular.

Die Aufspaltung des Ringes erfolgt unter der Einwirkung nucleophiler Reagenzien, die sowohl am symmetrischen wie auch am asymmetrischen „Pfeiler“ der Oxydbrücke angreifen können und entweder ein Ecgoninderivat oder eines des 3. Epimeren ($2\beta, 3\alpha$) liefern. Die Ringspaltungsreaktionen nach dem S_N2 -Typ weisen auf ein dem der Epoxyde ähnliches stereochemisches Verhalten der Vierringäther hin, wogegen die Verzögerung der Hydrogenolyse als eine Verwandtschaft mit Tetrahydro-furan zu deuten ist.

Die durch Hydroxylionen bewirkte Ringöffnung führte, wie erwähnt, zum „dritten Epimeren“, d. h. zum (+)- 2β -Hydroxymethyl- 3α -tropanol (IV). Zur Darstellung der vierten Modifikation, des 2α -Hydroxymethyl- 3α -tropanols (V), wurde die Einwirkung heissen Natriumamylates in Amylalkohol auf die $2\beta, 3\alpha$ -Form beigezogen. Epimerisierungen dieser Art verlaufen über eine Dehydrierung zum Oxokörper, Enolisierung unter Einbezug des der Carbonylgruppe benachbarten asymmetrischen Kohlenstoffatoms und schliessliche Reduktion beider im dynamischen Gleichgewicht stehender Oxokörper zu den epimeren Alkoholen. Die Richtigkeit dieses Reaktionsverlaufs wurde unlängst von *Doering & Aschner*¹⁸⁾ durch die erfolgreiche Anwendung verschiedener Wasserstoffakzeptoren (Benzophenon, Benzpinakol) als Racemisierungskatalysatoren sichergestellt. In unserm Falle liess sich die Umwandlung in das $2\alpha, 3\alpha$ -Derivat ohne Zugabe von Benzophenon bis zu 30%, mit Benzophenon dagegen praktisch vollständig verwirklichen. Da die restlichen drei Modifikationen von Ecgoninol alle bereits bekannt sind, kann dem neuen, „vierten Epimeren“ nur die Struktur des (-)- 2α -Hydroxymethyl- 3α -tropanols (V) zugeschrieben werden. Die quantitative Überführung von IV in V zeigt, dass das „vierte Epimere“ offenbar erheblich stabiler ist als die dritte Modifikation IV. Es ist dabei zu bedenken, dass bei der Oxydoreduktion von IV sowohl die Bildung von $2\beta, 3\beta$ -Ecgoninol (III), als auch von ψ -Ecgoninol ($2\alpha, 3\beta$) prinzipiell möglich wäre. Tatsächlich wird nun weder das eine noch das andere gebildet. Die Reaktion verläuft vielmehr einseitig zu der stabilsten Modifikation, bei welcher beide Gruppen vom Stickstoff abgewandt sind.

¹⁸⁾ *W. v. E. Doering & T. C. Aschner*, J. Amer. chem. Soc. **75**, 397 (1953).

Die beiden neuen epimeren 2-Hydroxymethyl-3 α -tropanole IV und V können weiter durch selektive Oxydation der primären HO-Gruppe die entsprechenden Egonine und nach Veresterung die Cocaine liefern, deren pharmakologische Prüfung von einigem Interesse sein dürfte.

Gleichzeitig mit diesen Versuchen wurde eine Neudarstellung des α -Brom-egonin- β -lactons von *Einhorn & Eichengrün*¹⁹⁾ vorgenommen mit der Absicht, durch selektiv durchgeführte Ringöffnung unter Inversion oder Beibehalten der Konfiguration zu epimeren Modifikationen des α -Brom-egonins zu gelangen und diese darauffolgend reduktiv zu entbromieren. Unglücklicherweise scheint die Reindarstellung dieses Brom- β -lactons bisher überhaupt nicht gelungen zu sein.

Eine dritte Versuchsreihe ist auf die Tosylierung des ψ -Egoninmethylesters und darauffolgende Acetolyse zu 2 α , 3 α -Egonin gegründet. Dieselbe Umwandlung sollte an Hand des O-Tosyl-egoninmethylesters zu der 2 β , 3 α -Modifikation führen. Experimentelle Einzelheiten dieser Untersuchungen überschreiten den Rahmen dieser Mitteilung.

Der *Ungarischen Akademie der Wissenschaften* sei für die Unterstützung dieser Arbeit innigst gedankt. Herrn *Prof. T. Reichstein* sind wir für sein Entgegenkommen durch Ermöglichen der Bestimmung der IR.-Spektren in seiner Anstalt zum herzlichsten Dank verpflichtet. Mikroanalysen und Molekulargewichtsbestimmungen wurden von Dr. *Éva Fodor-Varga*, Frl. *C. Láng* und Frl. *R. Minárovics* durchgeführt. Frau *I. Dobó* und Herrn *K. Galyas* sind wir für ihre technische Mithilfe zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil.

Darstellung von 2¹,3-Anhydro-2 β -hydroxymethyl-3 β -tropanol-hydrochlorid (II) in wässrigem Medium. Eine Lösung von 45,2 g (0,2 Mol) 2 β -Chlormethyl-3 β -tropanol-hydrochlorid (I-HCl) in 135 ml Wasser wurde mit 200 ml n. NaOH versetzt. Die anfänglich schwach opaleszierende Lösung wurde 1 Std. unter Rühren in einem Thermostaten bei 90° aufbewahrt. Nach einigen Min. verschwand die von der Chlormethylbase herrührende Opaleszenz vollständig. Die fast neutrale (pH 6,6), blassgelbe Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand im *Soxhlet*-Apparat mit absolutem Äthanol extrahiert. Nach dem Verdampfen des Alkohols blieben 45,05 g farblose Kristalle zurück, die nach Umkristallisieren aus 250 ml absolutem Äthanol 32,6 g (87%) II vom Smp. 222–223° lieferten. $[\alpha]_D^{20} = -88,2^\circ$ ($c = 1,982$ in Wasser; $l = 1$ dm, $\alpha_D^{20} = -1,75^\circ$). Molekulargewichtsbestimmung (nach *Schucharda & Bobransky*²⁰⁾): 1. 47,882 mg Subst. in 6,5 ml Wasser, $\Delta t = 0,032^\circ$. $M = 119,71$; $M. i. = 221$ ($i = 1,78$). 2. 61,645 mg Subst. in 6,5 ml Wasser, $\Delta t = 0,053^\circ$. $M = 93,05$; $M. i. = 174$. Mittel aus 1. und 2.: $M. i. = 197,5$; ber. 189,60.

Bestimmung der Reaktionsgeschwindigkeit für die Bildung des Ringäthers II aus der Chlormethylbase I. a) *polarimetrisch*. Die Lösung von 226 mg 2 β -Chlormethyl-3 β -tropanol-hydrochlorid in 4 ml Wasser wurde mit 1 ml n. NaOH versetzt und mit aldehydfreiem Dioxan auf 10 ml aufgefüllt. Eine zweite Einwaage von 452 mg I-Hydrochlorid wurde in 3 ml Wasser gelöst, mit 2 ml n. NaOH versetzt und gleichfalls auf 10 ml aufgefüllt. Beide Lösungen ($C_1 = 0,1$ -m., $C_2 = 0,2$ -m.) wurden in zwei mit Heizmantel versehenen Polarimeterrohren ($l = 1$ dm) mit einem *Höppler*'schen

¹⁹⁾ *A. Eichengrün & A. Einhorn*, Ber. deutsch. chem. Ges. **23**, 2870 (1890).

²⁰⁾ *C. Weygand*, Quantitative analytische Mikromethoden der organischen Chemie in vergleichender Darstellung, S. 247. (Akad. Verlagsgesellschaft, Leipzig 1931).

Ulthermostaten auf $40^{\circ} \pm 0,1$ erwärmt und von Zeit zu Zeit polarimetriert. Die Messwerte und die daraus berechneten k -Werte ($k = t^{-1} \cdot \ln[(\alpha_0 - \alpha_{\infty})/(\alpha - \alpha_{\infty})]$) sind aus der Tab. 1 (siehe theoret. Teil) ersichtlich.

b) *titrimetrisch*. 1,13 g 2- β -Chlormethyl-3- β -tropanol-hydrochlorid wurden in 20 ml Wasser gelöst, mit 5 ml n. NaOH versetzt, im Messkolben auf 50 ml aufgefüllt und sofort in einen Ulthermostaten von 40° eingetragen. Von Zeit zu Zeit wurde die Chlorionen-Konzentration in 5-ml-Proben nach *Volhard* titrimetrisch bestimmt. Versuchsergebnisse s. Tab. 1 (S. 102).

Alkalische Spaltung des Ringäthers II. Darstellung von 2- β -Hydroxymethyl-3- α -tropanol (IV). 9,48 g (0,05 Mol) Ringäther-hydrochlorid (II) wurden in 0,5 l n. NaOH gelöst und 8 Std. zum gelinden Sieden erhitzt. Dann wurde die Lösung mit K_2CO_3 gesättigt und 24 Std. in einem Extraktor mit Äther kontinuierlich extrahiert. Der Extrakt lieferte nach Klären mit Tierkohle, Trocknen und Eindampfen eine gelbliche Kristallmasse, die mit wasserfreiem Aceton auf die Glasnutsche gebracht wurde. Das Rohprodukt (3,5 g, Smp. $127-132^{\circ}$) wurde aus einem Gemisch von 60 ml Benzol, 60 ml Petroläther und 2 ml. abs. Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 2,05 g (24% d. Th.), Smp. $139-141^{\circ}$. Zur Analyse und Polarimetrie wurde 2 Std. bei 78° , 2 Torr, über P_2O_5 getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = +34,5^{\circ}$ ($c = 2,378$ in abs. Äthanol; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +0,82^{\circ}$).

$C_9H_{17}O_2N$ (172,23) Ber. C 62,75 H 10,53% Gef. C 62,93 H 10,18%

Die Mutterlaugen wurden vereinigt und zur Trockne eingedampft. Das so erhaltene Gemisch (6,5 g) wurde in 20 ml Benzol und 10 ml abs. Äthanol gelöst und auf eine mit Benzol befeuchtete Chromatographiersäule (Länge 22,5 cm, Durchmesser 3,5 cm) aus 240 g Al_2O_3 nach *Brockmann* gegeben. Eluieren erfolgte mit Benzol. Die Fraktionen 1-11 (330 ml) enthielten 2,1 g gelbliches Öl (29,5%). $[\alpha]_D^{20} = -21,8^{\circ}$ in abs. Äthanol. *Hydrochlorid* (2,13 g), Smp. $265-267^{\circ}$ (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = -37,86^{\circ}$. Die Substanz ist mit 2- β -Hydroxymethyl-3- β -tropanol (III) identisch ($[\alpha]_D^{20} = -23,31^{\circ}$)²¹). Die Fraktionen 11-28 (eluieren mit Äthanol-Benzol 1:1) gaben 2,76 g (32,5%) Öl, das, aus Benzol-Petroläther-Äthanol umgelöst, 1,8 g 2- β -Hydroxymethyl-3- α -tropanol (IV) lieferte. Smp. $139-140^{\circ}$, $[\alpha]_D^{20} = +34,38^{\circ}$ (in abs. Äthanol). Totalausbeuten: 56,5% für IV, 29,5% für III. 86% des eingesetzten Materials konnten somit als optisch reine Spaltprodukte isoliert werden.

Hydrochlorid von IV. Hergestellt durch Versetzen der alkoholischen Lösung von IV mit der äquivalenten Menge abs. alkoholischer Salzsäure und Eindampfen. Smp. $255-260^{\circ}$ (Zers.) (aus Methanol-Äther). Nach nochmaligem Umkristallisieren aus Methanol-Äther: Smp. $258-260^{\circ}$. $[\alpha]_D^{20} = -12,88^{\circ}$ ($c = 2,251$ in Wasser; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -0,29^{\circ}$).

$C_9H_{18}O_2NCl$ Ber. C 52,04 H 8,73 N 6,74 Cl⁻ 17,07%
(207,67) Gef. „ 52,46 „ 8,62 „ 6,88 „ 17,08%

IV-Methojodid. 0,86 g (5 mMol) 2- β -Hydroxymethyl-3- α -tropanol (IV) wurden in einer Mischung von 5 ml abs. Benzol und 5 ml abs. Äthanol gelöst und mit 2,84 g (20 mMol) Methyljodid bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach 12 Std. wurden 1,22 g Methojodid erhalten. Nach Umlösen aus 15 ml abs. Äthanol gewannen wir 1,12 g Reinprodukt, Smp. $298-299^{\circ}$. $[\alpha]_D^{20} = -20,47^{\circ}$ ($c = 1,758$ in Wasser; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -0,36^{\circ}$).

$C_{10}H_{20}O_2NJ$ Ber. C 38,34 H 6,44 J 40,54%
(313,24) Gef. „ 38,42 „ 6,52 „ 40,65%

2- β -Acetoxymethyl-3- α -acetoxy-tropan-hydrochlorid (VI). 1,71 g (10-mMol) 2- β -Hydroxymethyl-3- α -tropanol (IV) wurden mit 10,2 g (0,1 Mol) Essigsäureanhydrid 7 Std. am Rückfluss gekocht. Nach Abdestillieren des Acetanhydrids auf dem Wasserbad unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in 5 ml Wasser aufgenommen, unter Abkühlung mit K_2CO_3 gesättigt und fünfmal mit je 15 ml Äther extrahiert. Die ätherischen Auszüge wurden über wasserfreiem $MgSO_4$ getrocknet und mit Salzsäure in Äthanol auf pH 2 eingestellt. Der so erhaltene voluminöse Niederschlag wurde abfiltriert und aus abs.

²¹) G. Fodor & Ö. Kovács, J. chem. Soc. 1953, 724.

beute 73% d. Th. Ohne Benzophenon-Zusatz konnte man aus 1,72 g IV höchstens 0,89 g (52%) V erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -11,82^\circ$ ($c = 1,861$ in abs. Äthanol; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -0,22^\circ$).

$C_9H_{17}O_2N$ (172,23) Ber. C 62,75 H 10,52% Gef. C 63,02 H 10,29%

Hydrochlorid von V. Smp. 172° (Zers.) $[\alpha]_D^{20} = -13,71^\circ$ ($c = 1,24$ in Wasser; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -0,17^\circ$).

$C_9H_{16}O_2NCl$ Ber. C 52,04 H 8,74 Cl⁻ 17,07%
(207,62) Gef. ,, 52,35 ,, 8,64 ,, 16,65%

Methojodid von V. 0,86 g (5 mMol) 2 α -Hydroxymethyl-3 α -tropanol (V) wurden in 5 ml abs. Methanol gelöst und mit 2,8 g (20 mMol) Methyljodid umgesetzt. Nach Stehenlassen über Nacht konnten 1,2 g gelblich-weiße Kristalle gewonnen werden. Smp. 312° (Zers.) (aus Methanol-Äther), $[\alpha]_D^{20} = -22,29^\circ$ ($c = 1,66$ in Wasser; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -0,37^\circ$).

$C_{10}H_{20}O_2NJ$ Ber. C 38,34 H 6,44 J⁻ 40,54%
(313,29) Gef. ,, 38,38 ,, 6,65 ,, 40,60%

2 β -Chlormethyl-3 β -tropanol-methojodid (VIIa). 9,47 g (50 mMol) 2 β -Chlormethyl-3 β -tropanol (I) wurden in 20 ml abs. Äthanol gelöst und bei 15° mit 42,6 g (0,3 Mol) Methyljodid versetzt. Nach 80 Std. Stehenlassen bei gleicher Temperatur wurden die ausgeschiedenen Kristalle (12,4 g) abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert: Smp. $262-263^\circ$ (Zers. nach Verfärben oberhalb $220-230^\circ$), $[\alpha]_D^{20} = -1,86^\circ$ ($c = 2,15$ in Wasser; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -0,04^\circ$).

$C_{10}H_{19}ONClJ$ Ber. C 36,20 H 5,78 N 4,23 J⁻ 38,28%
(331,54) Gef. ,, 36,46 ,, 6,22 ,, 4,34 ,, 38,35%

Methochlorid VIIb. Eine Lösung von 1,66 g (5 mMol) 2 β -Chlormethyl-3 β -tropanol-methojodid (VIIa) in 50 ml Wasser wurde mit 2,86 g (20 mMol) Silberchlorid versetzt und 4 Std. auf der Maschine geschüttelt. Dann wurde filtriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus abs. Äthanol-Äther umkristallisiert: 0,87 g VIIb, nach einständigem Trocknen bei 100° und 50 Torr über P_2O_5 , Smp. $256-260^\circ$.

$C_{10}H_{19}ONCl_2$ Ber. C 50,01 H 7,98 Cl⁻ 14,77 Cl⁻ 29,54%
(240,17) Gef. ,, 50,03 ,, 8,07 ,, 15,02 ,, 29,28%

2¹,3-Anhydro-2 β -hydroxymethyl-3 β -tropanol-methojodid (VIIIa). 3,31 g (10 mMol) 2 β -Chlormethyl-3 β -tropanol-methojodid (VIIa) wurden in 90 ml Wasser gelöst, mit 10 ml n. NaOH versetzt und 1 Std. auf dem Wasserbad bei 90° gehalten. Nach dem Abkühlen zeigte die farblose Lösung pH 9. Sie wurde durch Zugabe von 7 ml 0,1-n. HCl neutralisiert (Bromphenolblau als Indikator). 93% der eingesetzten Laugemenge war demnach im Verlauf der Reaktion verbraucht worden. Die nach vorsichtigem Eindampfen erhaltenen Kristalle (3,4 g) wurden in abs. Äthanol gelöst. Beim Einengen fielen 2,8 g Methojodid VIIIa aus, Smp. $266-268^\circ$ (Zers.) (aus abs. Alkohol), $[\alpha]_D^{20} = +12,88^\circ$ ($c = 2,173$ in Wasser; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +0,28^\circ$).

$C_{10}H_{18}ONJ$ Ber. C 40,67 H 6,15 J⁻ 43,01%
(295,07) Gef. ,, 40,25 ,, 6,47 ,, 43,28%

Methochlorid VIIIb. 2,95 g (10 mMol) Methojodid VIIIa wurden in 40 ml Wasser gelöst, mit 2,8 g (20 mMol) Silberchlorid versetzt und im Dunkeln 4 Std. auf der Maschine geschüttelt. Die filtrierte Lösung wurde im Vakuum eingedampft, der kristalline Rückstand (2,3 g) aus abs. Äthanol - abs. Äther umkristallisiert und 1 Std. bei 100° und 30 Torr getrocknet. Smp. 274° (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = +15,50^\circ$ ($c = 2,13$ in Wasser; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +0,33^\circ$).

$C_{10}H_{18}ONCl$ Ber. C 58,94 H 8,91 N 6,88 Cl⁻ 17,46%
(203,61) Gef. ,, 59,13 ,, 9,30 ,, 6,62 ,, 17,71%

Spaltung des Ringäther-methochlorids VIIIb zum Acetylchlorhydrin X. Ein Gemisch von 0,8 g Ringäther-methochlorid, 12,5 ml Acetylchlorid und 12,5 ml Acetanhydrid wurde auf dem Dampfbad 1 Std. erhitzt, wobei nach 40 Min. vollständige Lösung erfolgte. Nach Eindampfen im Vakuum zur Trockne wurden die erhaltenen farblosen Kristalle (0,88 g) in 8 ml heissem abs. Äthanol gelöst und die Lösung sofort mit 20 ml Äther versetzt. Die ausfallenden Kristalle wurden abfiltriert und 3 Std. bei

110° und 80 Torr über P₂O₅ getrocknet. Ausbeute 0,48 g, Smp. 198–200° (Zers.). Auf Grund der Analysenergebnisse ist das Produkt eine der isomeren Formen des 2-Chlormethyl-3-acetoxy-tropan-methochlorids. Misch-Smp. mit einem durch Acetylieren aus 2β-Chlormethyl-3β-tropanol-methochlorid (VIIIb) gewonnenen Produkt ohne Depression. $[\alpha]_D^{20} = -8,28^\circ$ (c = 2,053 in Wasser; l = 1 dm; $\alpha_D^{20} = -0,17^\circ$). Auch im Drehungsvermögen war die Substanz dem auf anderm Weg erhaltenen Produkt gleich.

2β-Chlormethyl-3β-acetoxy-tropan-methochlorid (X) aus dem Methochlorid VIIb. 1 g 2β-Chlormethyl-3β-tropanol-methochlorid (VIIb), 20 ml Acetylchlorid und 10 ml Essigsäureanhydrid wurden auf dem Dampfbad 3 Std. erhitzt, wobei sich VIIb vollständig löste. Dann wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der weisse kristalline Rückstand wurde aus einem Gemisch von 6 ml abs. Äthanol und 15 ml abs. Äther umkristallisiert: 0,62 g farblose Kristalle. Nach 3 Std. Trocknen bei 110° und 50 Torr. über P₂O₅ Smp. 194–196° (Zers.). Misch-Smp. mit dem Spaltungsprodukt aus VIIIb: 198°. $[\alpha]_D^{20} = -8,07^\circ$ (c = 1,486 in Wasser; l = 1 dm; $\alpha_D^{20} = -0,12^\circ$).

C ₁₂ H ₂₁ O ₂ NCl ₂	Ber. C 51,07	H 7,50	Cl- 12,66	Cl 25,12%
(282,21)	Gef. „ 51,28	„ 7,87	„ 13,12	„ 25,56%

Acetolyse des Vierringäther-methochlorids VIIIb zu Anhydro-acetyl-ecgoninol-methochlorid (IX). 1,01 g (5 mMol) Ringäther-methochlorid VIIIb wurden in 20 ml Acetanhydrid gelöst und 7 Std. zum Sieden erhitzt. Dann wurde das überschüssige Anhydrid im Vakuum entfernt und das zurückgebliebene kristalline Produkt aus einer Mischung von 17 ml abs. Aceton, 3 ml abs. Äthanol und 5 ml Äther umgelöst. Zur Analyse trocknete man 1 Std. bei 100° und 50 Torr über P₂O₅. Ausbeute 0,73 g, Smp. 245°, $[\alpha]_D^{20} = +81,9^\circ$ (c = 1,65 in Wasser; l = 1 dm; $\alpha_D^{20} = +1,35^\circ$).

C ₁₂ H ₂₀ O ₂ NCl	Ber. C 58,64	H 8,20	Cl- 14,43%
(245,74)	Gef. „ 59,02	„ 8,49	„ 14,62%

Acetolyse des Ringäthers II zu 2β-Acetoxy-methyl-3α-acetoxy-tropan-hydrochlorid (VI). 1,9 g (10 mMol) II wurden mit 15 ml Acetanhydrid 3 Std. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach Abdestillieren des überschüssigen Anhydrids wurde der Rückstand in 23 ml Aceton gelöst. Bei vorsichtiger Zugabe von 20 ml Äther fielen feine, farblose Kristalle aus; nach wiederholtem Unkristallisieren aus Aceton-Äther Smp. 140–141°. Ausbeute 1,7 g, $[\alpha]_D^{20} = -40,23^\circ$ in Wasser. Auf Grund von Smp. und Drehwert war das Produkt identisch mit dem aus der freien Base hergestellten Monohydrat von VI.

Spaltung des Ringäthers II zu 2β-Chlormethyl-3β-acetoxy-tropan-hydrochlorid (Acetyl-I-hydrochlorid) mittels Acetylchlorid. 1,9 g (10 mMol) II wurden in 10 ml Acetylchlorid und 10 ml Essigsäureanhydrid 1 Std. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Abdestillieren im Vakuum wurden die zurückgebliebenen Kristalle aus abs. Äthanol-Äther umgelöst. Ausbeute 1,23 g, Smp. 207–208°, $[\alpha]_D^{20} = -59,06^\circ$ in Wasser. Misch-Smp. mit auf anderm Weg hergestelltem 2β-Chlormethyl-3β-acetoxy-tropan-hydrochlorid⁴): 208°.

SUMMARY.

The structure of a 4-membered cyclic ether formed by intramolecular rearrangement of 2β-chloromethyl-3β-tropanol is established both by chemical reactions and by spectroscopic analysis in the infrared. Cleavage by alkaline hydrolysis leads to 2β-hydroxy-methyl-3α-tropanol which on treatment with sodium amyloxyde in amyl alcohol forms 2α-hydroxymethyl-3α-tropanol.

Institut für organische Chemie
der Universität Szeged (Ungarn) und
Organisch-chemische Anstalt
der Universität Basel.