

292. Die sterischen Bedingungen der Fragmentierungsreaktion

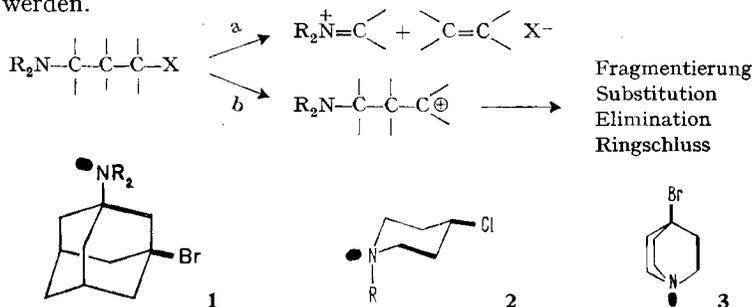
I. Teil. Stereoisomere 3-Chlortropane

Fragmentierungsreaktionen, 14. Mitteilung

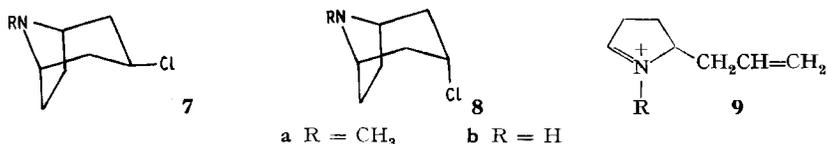
von A. T. Bottini, C. A. Grob, E. Schumacher und J. Zergenyi

(11. X. 66)

In vorangegangenen Mitteilungen ist gezeigt worden, dass der synchrone, einstufige Mechanismus der Fragmentierung von γ -Aminohalogeniden gemäss a) in Erscheinung tritt, wenn sowohl die C-X-Bindung als auch das Orbital des freien Elektronenpaares des Stickstoffatoms anti und parallel, d. h. antiperiplanar, zur gelösten C_{β} - C_{γ} -Bindung orientiert sind. Diese sterischen Bedingungen erfüllen beispielsweise 1-Amino-3-brom-adamantane (**1**) [1], 4-Chlorpiperidine (**2**)¹⁾ [2] und 4-Bromchinuclidin (**3**) [3]. Bei all diesen Verbindungen konnte der synchrone Mechanismus a) nachgewiesen werden.



Diese Versuche zeigen zwar, dass der synchrone Mechanismus unter den oben formulierten sterischen Bedingungen in Erscheinung tritt; sie beweisen aber nicht, dass diese Bedingungen notwendig sind. Ein Beweis lässt sich nur durch Vergleich des reaktiven Verhaltens zweier stereoisomerer Verbindungen erbringen, von welchen nur eine Form die obigen sterischen Bedingungen erfüllt. Diese Form sollte sich dann nach dem synchronen Mechanismus fragmentieren, die andere hingegen nach dem Zwei-



schritt-Mechanismus b), d. h. über ein Carbonium-Ion, reagieren. Ausser Fragmentierung wäre daher mit konventionellen Reaktionen wie Substitution, Elimination und Ringschluss zu rechnen.

Ein geeignetes System zur Überprüfung dieser Hypothese ist das 3-Chlortropan, welches in den stereoisomeren β - und α -Formen **7** und **8** auftritt. So besitzen 3β -Chlor-

¹⁾ Bekanntlich findet rasche Inversion des Stickstoffatoms statt [2].

tropan (**7a**) und 3β -Chlor-nortropan (**7b**) die gleiche Teilkonformation der Atomfolge N–C–C–C–X wie die sich synchron fragmentierenden 4-Chlorpiperidine (**2**, R = H oder Alkyl). Unter solvolytischen Bedingungen sollten 3β -Chlortropane daher nach dem synchronen Mechanismus in Pyrroliniumsalze **9** übergehen. In den 3α -Chlortropanen (**8a** bzw. **8b**) ist die axiale C–Cl-Bindung nicht anti und parallel zur C1–C2-Bindung orientiert. Diese Verbindungen sollten daher nicht zur synchronen Fragmentierung befähigt sein.

IR.- und NMR.-spektroskopische Untersuchungen führen zum Schluss, dass sowohl in 3α - als auch in 3β -substituierten Tropanen der Piperidinring praktisch ausschliesslich in der Sesselkonformation vorliegt [4] [5]²⁾. Indessen ist *a priori* nicht auszuschliessen, dass die 3α -Form **8** sich über die in geringer Menge vorhandene Wannenförmigkeit **10** fragmentiert, denn in dieser Konformation ist die sterische Bedingung der Antiparallelität wieder erfüllt. Ferner könnte das Stickstoffatom in der Wannenförmigkeit **10** die Ionisation des Chloratoms unter Bildung des tetracyclischen Salzes **11** unterstützen. Für diese Reaktionsweise spricht die Beobachtung, dass nucleophile Substitutionen von 3α -Chlortropan (**8a**) unter Erhaltung der Konfiguration an C3 erfolgen [6].



Diese Fragen sollten wie üblich durch Bestimmung der Produkte und der Reaktionsgeschwindigkeit (RG) der vier Verbindungen **7a**, **7b**, **8a** und **8b** in 80-vol.-proz. Äthanol abgeklärt werden. Insbesondere sollte eine eventuelle Unterstützung der Ionisation durch synchrone Fragmentierung (frangomerer Effekt) oder durch Ringbildung gemäss **11** (anchimerer Effekt) mittels eines kinetischen Vergleichs mit homomorphen sekundären Chloriden ohne Stickstoffatom nachweisbar sein. Die RG-Konstanten der vier Chlortropane wurden daher mit den RG-Konstanten der entsprechenden *exo*- und *endo*-3-Chlor-bicyclo[3.2.1]octane (**12a** und **12b**), über welche in einer weiteren Mitteilung berichtet wird [7], verglichen.

3β - und 3α -Chlortropan (**7a**) bzw. (**8a**) sind bekannte Verbindungen [6] [9]. Die noch nicht beschriebenen nor-Derivate **7b** bzw. **8b** sind am leichtesten durch oxydative Entmethylierung der entsprechenden tert. Amine **7a** und **8a** erhältlich (vgl. exp. Teil).

Präparative Solvolysen. Wie schon vor längerer Zeit kurz mitgeteilt worden ist [8], erleidet 3β -Chlortropan (**7a**) in 80-proz. Äthanol vollständige Fragmentierung zum Pyrroliniumsalz **9a**. Letzteres kann nach dem Verfahren von ARCHER *et al.* [9], welche diese Spaltung als erste beschrieben haben, in Form der Additionsverbindung mit Cyanid-Ion, **13a**, isoliert werden. Auch 3β -Chlor-nortropan (**7b**) erleidet diese Spaltung, doch gelang es nicht, das entsprechende Pyrroliniumsalz **9b** oder das daraus gebildete Nitril **13b** zu isolieren. Hingegen führte die Hydrierung der Reaktionslösung über Platin unter Aufnahme von zwei Moläquivalenten Wasserstoff zu einer einheitlichen

²⁾ In den 3α -Derivaten soll der Sessel etwas deformiert sein [5].

Tabelle 1. *RG-Konstanten erster Ordnung von 3-Chlortropanen (c = 0,01M) in 80-Vol.% Äthanol; maximale Abweichung konduktometrisch ± 2%, titrimetrisch ± 3%*

	<i>T</i> (°C)	<i>k</i> (s ⁻¹)	<i>H</i> _{kcal/Mol} [‡]	<i>S</i> _{cal/°} [‡]
3β-Chlortropan (7a)	38,0	1,70 · 10 ⁻⁵ a)	24,1	- 2,9
	50,0	7,56 · 10 ⁻⁵ a)		
	50,0	7,48 · 10 ⁻⁵ b)		
	50,0	7,55 · 10 ⁻⁵ c)		
	62,0	3,00 · 10 ⁻⁴ a)		
	62,0	3,13 · 10 ⁻⁴ d)		
	75,0	1,24 · 10 ⁻³ d)		
130,5	1,65 · 10 ⁻¹ g)			
3β-Chlor-nortropan (7b)	62,0	1,66 · 10 ⁻⁵ e)		
	62,0	1,67 · 10 ⁻⁵ f)		
	75,0	7,53 · 10 ⁻⁵ d)		
	130,5	1,65 · 10 ⁻² g)		
3α-Chlortropan (8a)	62,0	7,72 · 10 ⁻⁶ a)	28,6	3,3
	75,0	3,95 · 10 ⁻⁵ a)		
	75,0	3,59 · 10 ⁻⁵ d)		
	90,0	2,35 · 10 ⁻⁴ a)		
	90,0	2,31 · 10 ⁻⁴ b)		
3α-Chlor-nortropan (8b)	75,0	5,03 · 10 ⁻⁶ d)		

- a) Hydrochlorid mit 0,04M NaOH (titrimetrisch)
 b) Hydrochlorid mit 0,10M NaOH (titrimetrisch)
 c) Hydrochlorid mit 0,085M NaOH (titrimetrisch)
 d) freie Base mit 0,02M Diäthylamin (konduktometrisch)
 e) Hydrochlorid mit 0,03M NaOH (titrimetrisch)
 f) Hydrochlorid mit 0,05M NaOH (titrimetrisch)
 g) extrapoliert

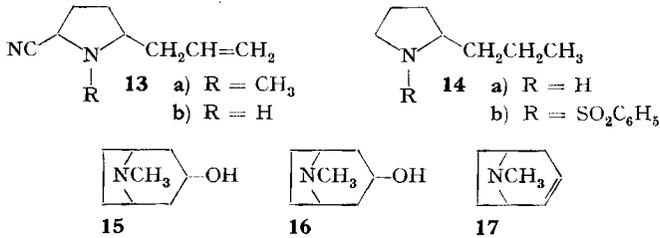
Tabelle 2. *Relative RG-Konstanten von 3-Chlortropanen und 3-Chlor-bicyclo[3.2.1]octanen in 80-Vol.% Äthanol*

	130,5° <i>k</i> _{rel}	75° <i>k</i> _{rel}	
3β-Chlortropan (7a)	13500	133	35
3β-Chlor-nortropan (7b)	1350	8,1	15
<i>exo</i> -3-Chlor-bicyclo[3.2.1]octan (12a)	1		
3α-Chlortropan (8a)		3,85	1
3α-Chlor-nortropan (8b)		0,55	1
<i>endo</i> -3-Chlor-bicyclo[3.2.1]octan (12b)	263	1	

Tabelle 3. *Relative RG-Konstanten von 3β-Chlortropanen und 4-Chlorpiperidinen*

	<i>k</i> · 10 ⁶ (75°)	<i>k</i> _{rel} ^{75°}
1-Methyl-4-chlor-piperidin	9,81	1
3β-Chlortropan	1240	126
4-Chlorpiperidin	34,9	1
3β-Chlor-nortropan	75,8	2,2

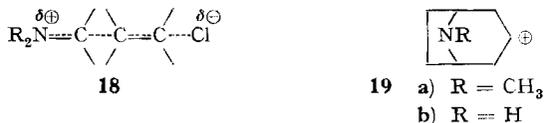
Base, welche mit authentischem 2-Propylpyrrolidin (**14a**) identisch war. Letzteres wurde auch in Form seines Benzolsulfonyl-Derivates **14b** in 95-proz. Ausbeute isoliert.



Unter gleichen Reaktionsbedingungen, d.h. in 80-proz. Äthanol, liefert das 3 α -Chlortropan (**8a**) ein Gemisch von Alkoholen und Äthern. In Dioxan-Wasser 1:2 entstanden 74% α -Tropinol (**15**), 6% β -Tropinol (**16**) und 20% Tropidin (**17**), wie auf Grund einer gas-chromatographischen Analyse festgestellt wurde. Das Fragmentierungsprodukt **9a** oder dessen Cyanid-Ion-Addukt **13a** konnte hingegen nicht nachgewiesen werden [8]. Dasselbe gilt für das 3 α -Chlor-nortropan (**8b**).

Kinetische Messungen. Diese wurden mit 0,01M Lösungen der 3-Chlortropane bzw. ihrer Hydrochloride in 80-proz. Äthanol durchgeführt. Zum Freisetzen der Basen bzw. zur Neutralisation der entstehenden Säure wurden zwei bis acht Moläquivalente Natriumhydroxid oder Diäthylamin zugesetzt. Die titrimetrisch oder konduktometrisch bestimmten RG-Konstanten erster Ordnung waren unter diesen Bedingungen von der Art und der Menge der zugesetzten Base unabhängig (Tabelle 1). Die RG-Konstanten des *exo*-3-Chlor-bicyclo[3.2.1]octans (**12a**) ($k(130,5^\circ) = 1,22 \cdot 10^{-5}$) und seines *endo*-Isomeren **12b** ($k(75^\circ) = 0,993 \cdot 10^{-5}$; $k(130,5^\circ) = 3,21 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$) sind einer andern Arbeit entnommen [7]. In Tabelle 2 werden sie mit den Werten der entsprechenden 3-Chlortropane verglichen. Schliesslich enthält Tabelle 3 einen Vergleich der RG-Konstanten des 3 β -Chlortropans (**7a**) und des nor-Derivates **7b** mit jenen des 1-Methyl-4-chlor-piperidins (**2**, R = CH₃) bzw. des 4-Chlorpiperidins (**2**, R = H) [2].

Diskussion. Wie die k_{rel} -Werte (Tabelle 2) zeigen, reagiert 3 β -Chlortropan (**7a**) $1,35 \cdot 10^4$ mal, sein nor-Derivat **7b** $1,35 \cdot 10^3$ mal so rasch wie das «homomorphe» *exo*-3-Chlor-bicyclo[3.2.1]octan (**12a**), und zwar unter ausschliesslicher Fragmentierung. Diese erfolgt somit nach dem synchronen Mechanismus, d.h. unter Beteiligung der Aminogruppe wie bei den 4-Chlorpiperidinen (**2**) [2]. Die bei 130° zehnmal grössere RG des tertiären Amins **7a** im Vergleich zum sekundären Amin **7b** (bei 75° beträgt dieser Faktor 16) ist im Einklang mit der Formulierung **18** des Übergangszustandes. Die bereits beträchtliche positive Ladung des Stickstoffatoms wird somit durch die Methylgruppe stabilisiert. Da das tertiäre Amin eine schwächere Base ist als das sekundäre Amin (beispielsweise beträgt der pK_a -Wert von 3 β -Tropanol 9,90, jener von 3 β -Nortropanol 10,12 bei 22°) muss die höhere Reaktivität ersterer Verbindung auf dem grösseren elektromeren Effekt der tertiären Aminogruppe beruhen.



Im Gegensatz zu den 3β -Chloriden tritt bei den 3α -Chloriden überhaupt keine Fragmentierung ein, was auf Grund der eingangs erwähnten stereoelektronischen Verhältnisse zu erwarten war. Ferner ist die RG letzterer Verbindungen von derselben Grössenordnung wie jene des «homomorphen» *endo*-3-Chlor-bicyclo[3.2.1]octans (**12b**). So reagiert 3α -Chlortropan (**8a**) 3,85mal, 3α -Chlor-nortropan (**8b**) 0,55mal so rasch wie die Vergleichsverbindung **12b** ohne Stickstoff. Während also die Ionisierungsgeschwindigkeit der nor-Verbindung **8b** durch den induktiven Effekt des Stickstoffatoms ungefähr auf die Hälfte reduziert wird, bewirkt dieses im 3α -Chlortropan (**8a**) eine geringe Beschleunigung. Die plausibelste Erklärung bietet der Nachbargruppen-Effekt der Aminogruppe, welcher aus sterischen Gründen nur in der Wannenform **10** der 3α -Isomeren wirksam werden kann und der bereits von ARCHER *et al.* [6] postuliert wurde. Nach den vorliegenden Resultaten kann es aber nicht zur vollständigen Bildung des tetracyclischen Salzes **11** kommen, wie obige Autoren vermuten, weil Ringöffnung durch nucleophilen Angriff von Wasser ausschliesslich zu 3α -Tropinol (**15**) führen sollte³⁾. Die Bildung von 6% β -Tropinol (**16**) unter Inversion an C3 sowie von 20% des Olefins Tropidin (**17**) ist ein Hinweis, dass die anchimer beschleunigte Ringschlussreaktion von einer normalen Ionisation zum 3-Tropyl-Kation **19a**, dem Vorläufer der Produkte **16** und **17**, begleitet ist. Dafür spricht auch die nur geringe anchimere Beschleunigung der Ionisation von 3α -Chlortropan (**8a**) gegenüber dem «Homomorphen» **12a**.

Im Falle des 3α -Chlor-nortropans (**8b**) dürfte die Ionisation ohne Beteiligung des Stickstoffatoms erfolgen und direkt zum 3-Tropyl-Kation **19b** führen, wie die im Vergleich zum «Homomorphen» **12b** um den Faktor von ca. 2 geringere RG zeigt. 3α -Chlor-nortropan (**8b**) ist daher ein geeignetes Modell zur Berechnung des anchimeren Effektes bei 3α -Chlortropan (**8a**). Dieser Effekt, welcher als Verhältnis der RG der anchimer unterstützten Ionisation zur RG der Ionisation zum Carbonium-Ion definiert wird [11], beträgt somit ca. 7. Es ist in diesem Zusammenhang bemerkenswert, dass die Carbonium-Ionen **19** nicht wie andere tertiäre γ -Aminocarbonium-Ionen [12] eine Fragmentierung erleiden.

Tabelle 2 zeigt ferner, dass die sich synchron fragmentierenden 3β -Chloride **7a** und **7b** nur 35- bzw. 15mal so rasch reagieren wie die nicht fragmentierbaren axialen 3α -Chloride **8a** und **8b**. Diese im Vergleich zu früheren Fällen [1] [2] [3] kleinen frangomeren Effekte sind hauptsächlich eine Folge der anormal hohen Reaktivität von Bicyclo[3.2.1]octan-Systemen mit axialer, 3α -ständiger nucleofuger Gruppe. Wie die Werte von k_{rel} (130,5°) in Tabelle 2 zeigen, reagiert das axiale *endo*-3-Chlor-bicyclo[3.2.1]octan (**12b**) 263mal so rasch wie das äquatoriale *exo*-Isomere (**12a**). Wie andernorts [7] gezeigt wird, kommt diese aussergewöhnlich grosse Beschleunigung der Ionisation des axialen Chloratoms durch die sterische Wechselwirkung mit der ebenfalls axialen Äthano-Brücke zustande.

Interessant ist schliesslich der Vergleich der RG der 3β -Chlortropane **7a** und **7b** mit den entsprechenden 4-Chlorpiperidinen (**2**) (Tabelle 3). So fragmentiert sich 3β -Chlor-nortropan (**7b**) nur ca. zweimal so rasch wie 4-Chlorpiperidin (**2**, R = H), 3β -Chlortropan (**7a**) hingegen 126mal so rasch wie 1-Methyl-4-chlor-piperidin (**2**, R = CH₃).

³⁾ Vgl. die Bildung von 4-Hydroxypiperidin aus 1-Azabicyclo[2.2.0]hexan mit verd. wässrigem Natriumhydroxid [10].

Während also, wie der erste Vergleich zeigt, die Äthano-Brücke nur wenig Einfluss auf die Fragmentierungsgeschwindigkeit ausübt, bewirkt die N-Methylgruppe im 3 β -Chlortropan (**7a**) eine starke Zunahme der RG gegenüber dem entsprechenden Piperidinderivat. Offenbar ist die Energie des Grundzustandes von **7a** wegen der sterischen Behinderung der vorwiegend äquatorial orientierten N-Methylgruppe [5] durch die *cis*-ständige Äthano-Brücke erhöht. Zudem dürfte die Äthano-Brücke die N-Methylgruppe stärker in die axiale Lage abdrängen. Dies bedingt aber eine Zunahme der Konformation mit äquatorialem N-Elektronenpaar und somit der für die synchrone Fragmentierung günstigsten Orientierung.

Der CIBA AKTIENGESellschaft, Basel, wird für die Unterstützung dieser Arbeit gedankt, ebenfalls der NATIONAL SCIENCE FOUNDATION (USA) für die Gewährung eines Stipendiums an A. T. B.

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden auf einem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze $\pm 1^\circ$ bis 200° , darüber $\pm 2^\circ$.

Synthesen. – 3 β -Chlortropan (**7a**) wurde nach der Vorschrift von ARCHER *et al.* [9] hergestellt; Sdp. $90\text{--}91^\circ$ bei 11 Torr (Lit. [9]: $60\text{--}61^\circ/2,0$ Torr). *Hydrochlorid*: Smp. $247\text{--}249^\circ$ (Lit. [9]: $242\text{--}243^\circ$). *Pikrat*: Smp. $213\text{--}216^\circ$.

3 β -Chlor-nortropan (**7b**). – 1. Aus 3 α - bzw. 3 β -Nortropanol. Diese nach FIESER [13] hergestellten Alkohole wurden mit 20 Teilen konz. Salzsäure während 10 Std. auf 140° im Einschlussrohr erhitzt. Die fast farblose Reaktionslösung wurde im Vakuum eingedampft und das kristalline *Hydrochlorid* von **7b** aus Isopropyläther umkristallisiert; Ausbeute 50–60%. Sehr hygroskopische Nadeln, Smp. $237\text{--}238^\circ$ nach Trocknen bei 50° und 0,02 Torr während 4 Std.

$C_7H_{13}NCl_2$ Ber. C 46,17 H 7,19 N 7,69% Gef. C 45,96 H 7,11 N 7,85%

Pikrat von **7b**: Aus Aceton-Petroläther gelbe Tafeln, Smp. $224\text{--}225^\circ$ (Zers.).

$C_{13}H_{15}O_7N_4Cl$ Ber. C 41,67 H 4,03 N 14,95 Cl 9,46%

Gef. „ 41,71 „ 4,20 „ 14,77 „ 9,67%

2. Aus 3 β -Chlortropan (**7a**). – a) *Durch Abbau nach* VON BRAUN. Zu 5,7 g (54 mMol) Bromcyan in 30 ml abs. Benzol wurde bei $50\text{--}60^\circ$ unter Rühren eine Lösung von 7,2 g (45 mMol) 3 β -Chlortropan (**7a**) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde noch 1,5 Std. bei dieser Temperatur und dann 34 Std. bei 20° stehengelassen. Die filtrierte Lösung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in abs. Äther aufgenommen und nochmals filtriert. Aus der auf ca. 30 ml eingengten Lösung kristallisierten bei 0° 4,7 g (61%) *N-Cyano-3 β -chlor-nortropan* aus, Smp. $80\text{--}85^\circ$. Nach Kristallisation aus abs. Äther Smp. $83\text{--}85^\circ$.

$C_8H_{11}N_2Cl$ Ber. C 56,31 H 6,50 N 16,42% Gef. C 56,56 H 6,63 N 16,24%

1,23 g (7,2 mMol) der obigen N-Cyano-Verbindung wurden mit 16 ml Wasser und 4 ml konz. Schwefelsäure 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde unter Eiskühlung alkalisch gestellt und ausgeäthert. Die über Kaliumcarbonat getrockneten Ätherextrakte hinterliessen nach dem Eindampfen 0,47 g (47%) 3 β -Chlor-nortropan, Sdp. $92\text{--}93^\circ/11$ Torr, dessen *Pikrat* mit einer authentischen Probe identisch war.

b) *Durch direkte Demethylierung*⁴⁾. Eine Lösung von 3,0 g (17,7 mMol) 3 β -Chlortropan (**7a**) in 200 ml Wasser wurde bei 0° unter Rühren mit einer Lösung von 2,0 g Kaliumhydroxid in 30 ml Wasser versetzt. Zu diesem Gemisch wurde langsam und unter starkem Rühren eine Lösung von 4,5 g (34 mMol) Kaliumpermanganat in 200 ml Wasser getropft und die Temperatur durch Eiskühlung unterhalb 3° gehalten. Nach weiterem Rühren bei 0° während einer Stunde wurde der ausgeschiedene Braunstein über Celit filtriert und die wässrige Lösung dreimal mit je 300 ml Äther extrahiert. Der nach dem Trocknen und Eindampfen der Ätherlösungen resultierende Rückstand ergab 1,45 g (57%) **7b**, Sdp. $89\text{--}91^\circ/11$ Torr.

⁴⁾ Vgl. die Demethylierung von 3-Tropanol zu 3-Nortropanol [14].

3 α -Chlortropan (8a) [6]. 50 g β -Tropinol (aus Tropinon (FLUKA) durch Reduktion mit gleichem Gewichtsteil Natrium [13]) wurden in 200 ml reinstem Thionylchlorid auf 75° erhitzt bis die Gasentwicklung beendet war (ca. 5 Std.). Das überschüssige Thionylchlorid wurde im Vakuum abgedampft, der Rückstand mit Äther überschichtet und mit gesättigter K₂CO₃-Lösung die Base freigesetzt. Die alkalische Lösung wurde mehrmals mit Äther extrahiert, die vereinigten Extrakte über K₂CO₃ getrocknet und eingedampft. Destillation des Rückstandes ergab 30 g (68%) **8a** als farbloses Öl, Sdp. 55–57°/0,5 Torr, Sdp. 83–84°/11 Torr. (Lit. [6]: 80–82°/10 Torr). Mit ätherischer HCl-Lösung wurde das *Hydrochlorid* gefällt: aus Essigester-Chloroform Kristalle mit Doppel-Smp. 170–171°/225–227°.

C₈H₁₅NCl₂ Ber. C 48,99 H 7,71 N 7,14% Gef. C 48,91 H 7,99 N 7,41%

Pikrat von **8a**: Smp. 260–262°.

3 α -Chlor-nortropan (8b). Eine Lösung von 5,57 g (35 mMol) β -Chlortropan (**8a**) in 500 ml Wasser wurde bei 0° mit 2,5 g Kaliumhydroxid in 30 ml Wasser versetzt und unter starkem Rühren bei 0° eine Lösung von 11,3 g (71 mMol) Kaliumpermanganat in 500 ml Wasser langsam zugefügt. Dann wurde 1 Std. bei 0° weitergerührt und über Celit vom Braunstein abfiltriert. Das Filtrat wurde sechsmal mit je 400 ml Äther extrahiert, die Extrakte nach dem Trocknen über K₂CO₃ auf ca. 50 ml eingengt und mit ätherischer HCl-Lösung das *Hydrochlorid* als teils kristalline Masse gefällt. Nach dem Eindampfen wurde aus Aceton-Äther kristallisiert: 3,57 g (53%), Smp. 192–193°.

C₇H₁₃NCl₂ Ber. C 46,17 H 7,20 N 7,69% Gef. C 45,94 H 7,41 N 7,50%

Pikrat von **8b**: Aus Aceton-Äthanol, Smp. 203–205°.

C₁₃H₁₅O₇N₄Cl Ber. C 41,66 H 4,03 N 14,95% Gef. C 41,93 H 4,17 N 14,82%

Präparative Solvolysen. – a) β -Chlortropan (**7a**). Eine Lösung von 10 g Hydrochlorid von **7a** in 128 ml Äthanol wurde mit 16 g Kaliumcyanid und 2,05 g (1 Äquiv.) NaOH in 32 ml Wasser versetzt. Die Lösung wurde 4 Std. bei 70° gerührt, filtriert und der Alkohol im Vakuum abdestilliert. Die wässrige Phase, aus welcher sich ein Öl ausschied, wurde mehrmals mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen wurden die Extrakte eingedampft und der ölige Rückstand destilliert. Dabei wurden 7,3 g (94%) eines öligen Isomerengemisches von *1-Methyl-2-cyano-5-allyl-pyrrolidin (13a)* erhalten, Sdp. 54–57°/0,2 Torr (Lit. [9]: 68–70°/2,0 Torr). IR.-Spektrum: Vinylbanden bei 3,2 und 6,05 μ ; Nitrilbanden bei 4,47 und 4,50 μ .

C₉H₁₄N₂ Ber. C 71,95 H 9,39% Gef. C 71,80 H 9,43%

b) β -Chlor-nortropan (**7b**). Eine Lösung von 940 mg Hydrochlorid von **7b** in 45 ml Äthanol wurde mit 11,6 ml 1N NaOH 24 Std. unter Stickstoff auf 90° erhitzt. Die klare, farblose Lösung wurde mit konz. Salzsäure auf Kongo angesäuert und in Gegenwart von 100 mg vorhydriertem Platinoxid hydriert. Nach Aufnahme von 244 ml Wasserstoff (1,92 Äquiv.) kam die Hydrierung zum Stillstand. Die Lösung wurde hierauf eingedampft, die Base mit gesättigter Pottasche-Lösung freigesetzt und ausgeäthert. Nach Trocknen und Eindampfen der Extrakte verblieben 520 mg (90%) eines im Gas-Chromatogramm (Siliconöl, Trägergas Helium, 100°) einheitlichen Öls, dessen *Pikrat* bei 101–104° schmolz und mit authentischem *2-Propylpyrrolidin Pikrat* [15] keine Smp.-Depression zeigte.

In einem analogen Versuch wurde die hydrierte, saure Reaktionslösung im Vakuum zur Trockne verdampft und der Rückstand mit 1,0 g Benzolsulfonsäurechlorid in 10 ml abs. Pyridin 6 Std. auf 90° erhitzt. Dann wurde mit Wasser versetzt, im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Benzol aufgenommen. Nach dem Waschen der Benzollösung mit verd. Salzsäure, verd. Sodalösung und Wasser wurde diese getrocknet und eingedampft. Chromatographie des Rückstandes ergab *N-Benzolsulfonyl-2-n-propyl-pyrrolidin (14b)* in 95% Ausbeute. Aus Äthanol-Wasser Nadeln, Smp. 68° (Lit. [5]: Smp. 68,5°).

C₁₃H₁₉O₂NS Ber. C 61,64 H 7,56 N 5,53 S 12,65%
Gef. „ 61,45 „ 7,56 „ 5,83 „ 12,38%

c) β -Chlortropan (**8a**). Eine Lösung von 742 mg reinstem β -Chlortropan in 10 ml Dioxan wurde mit 271 mg wasserfreiem Na₂CO₃ in 20 ml Wasser versetzt und das Gemisch 24 Std. auf 100° erhitzt. Die braune Lösung wurde mit Salzsäure auf Kongo angesäuert und im Vakuum eingedampft. Hierauf wurden die Basen mit konz. K₂CO₃-Lösung freigesetzt und mit Chloroform

mehrmals extrahiert. Eindampfen der getrockneten Extrakte lieferte 600 mg eines bräunlichen Öls, welches mit Pikrinsäure ein untrennbares Gemisch von Pikraten ergab.

Ein Gas-Chromatogramm einer Probe des öligen Rohproduktes an Carbowax bei 190° mit Helium als Trägergas zeigte die Anwesenheit dreier Substanzen an. Die quantitative Auswertung ergab die Anwesenheit von α - und β -Tropinol sowie von Tropidin im prozentualen Verhältnis von 74:6:20, wie durch Vergleich mit authentischen Proben festgestellt wurde. Aus dem Rohprodukt konnte durch Versetzen mit Äther und Kühlen nur α -Tropinol, Smp. 60–63°, in kristalliner Form abgeschieden werden.

d) *3 α -Chlor-nortropan (8b)*. 0,912 g (5,0 mMol) **8b**-Hydrochlorid wurde mit 1,6 g wasserfreiem Na₂CO₃ in 50 ml Wasser während 3 Tagen auf 100° erhitzt. Die Reaktionslösung wurde filtriert, mit 20 ml 50-proz. KOH versetzt und kontinuierlich mit Äther extrahiert. Der getrocknete Extrakt lieferte nach dem Eindampfen einen Rückstand, in dessen IR.-Spektrum die für ein Fragmentierungsprodukt charakteristische Vinylabsorption bei 6,05 μ fehlte. Die Titration des Rückstandes mit 1,0N Salzsäure zeigte die Anwesenheit von 4,77 mMol, d. h. 95% Basen an.

Eine Solvolyse von 2,2 g **8b** in Gegenwart von Kaliumcyanid wie unter a) beschrieben während 2 Tagen bei 80° lieferte 1,23 g eines farblosen Öls, in dessen IR.-Spektrum die für 2-Allyl-5-cyano-pyrrolidin (**13b**) charakteristischen Banden fehlten.

Kinetische Messungen. – Die RG.-Konstanten wurden in 0,01M Lösung in 80-vol.-proz. Äthanol bestimmt, welcher durch Mischen von 4 Volumenteilen abs. Äthanol und 1 Volumenteil dest. Wasser bereitet worden war. Die Basen NaOH bzw. Diäthylamin wurden in Form ihrer Lösungen in 80-vol.-proz. Äthanol zugesetzt.

Die konduktometrische und titrimetrische Messung der RG-Konstanten erfolgte in der früher beschriebenen Weise [16] [3], ebenso die Berechnungen der Konstanten und Aktivierungsparameter. Alle Messungen wurden mindestens einmal wiederholt und gemittelt.

SUMMARY

The steric requirements for the synchronous fragmentation of γ -aminohalides as previously postulated have been confirmed by a study of the solvolysis of stereoisomeric 3 α - and 3 β -chloro-tropanes and -nortropanes. 3 β -chloro-tropane (**7a**) and 3 β -chloro-nortropane (**7b**), which fulfil the stereoelectronic requirements, undergo quantitative fragmentation in 80 vol. % ethanol. They react 1.35×10^4 and 1.35×10^8 times, respectively, as fast as the 'homomorphous' *exo*-3-chloro-bicyclo[3.2.1]octane (**12a**). Fragmentation therefore takes place by the synchronous mechanism.

By contrast no fragmentation is observed with the corresponding 3 α -isomers **8a** and **8b**, which do not meet the stereoelectronic conditions. The rate of 3 α -chloro-tropane (**8a**) relative to *endo*-3-chloro-bicyclo[3.2.1]octane (**12b**) and the nature of its hydrolysis products provide evidence for the predominant formation of the tetracyclic salt **11** postulated by ARCHER *et al.* as the intermediate in substitution reactions. The relative rate of 3 α -chloro-nortropane (**8b**), however, indicates reaction by way of a normal carbonium ion intermediate **19b**.

The 3-chloro-nortropanes **7b** and **8b** were obtained by oxidative demethylation of the corresponding 3-chloro-tropanes **7a** and **8a**.

Institut für organische Chemie
der Universität Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] C. A. GROB & W. SCHWARZ, *Helv.* **47**, 1870 (1964).
- [2] R. D'ARCY, C. A. GROB, T. KAFFENBERGER & V. KRASNOBAJEV, *Helv.* **49**, 185 (1966).
- [3] P. BRENNEISEN, C. A. GROB, R. A. JACKSON & M. OHTA, *Helv.* **48**, 146 (1965).
- [4] H. S. AARON & C. P. RADER, *J. org. Chemistry* **29**, 3426 (1964); C. Y. CHEN & R. J. W. LE FÈVRE, *J. chem. Soc.* **1965**, 3473.

- [5] R. J. BISHOP, G. FODOR, A. R. KATRITZKY, F. SOTI, L. E. SUTTON & F. J. SWINBOURNE, J. chem. Soc. (C) 1966, 74; G. L. CLOSS, J. Amer. chem. Soc. 87, 5456 (1959).
 [6] S. ARCHER, M. R. BELL, T. R. LEWIS, J. W. SCHULENBERG & M. J. UNSER, J. Amer. chem. Soc. 79, 6337 (1957); 80, 4677 (1958).
 [7] C. A. GROB & A. WEISS, Helv. 49, 2605 (1966).
 [8] A. T. BOTTINI, C. A. GROB & E. SCHUMACHER, Chemistry & Ind. 1958, 757; C. A. GROB, Bull. Soc. chim. France 1960, 1360.
 [9] S. ARCHER, T. R. LEWIS & B. ZENITZ, J. Amer. chem. Soc. 79, 3603 (1957); 80, 958 (1958).
 [10] C. A. GROB & V. KRASNOBAJEV, Helv. 47, 2145 (1964).
 [11] S. WINSTEIN, C. R. LINDEGREN, H. MARSHALL & L. L. INGRAHAM, J. Amer. chem. Soc. 75, 147 (1953).
 [12] C. A. GROB, F. OSTERMAYER & W. RAUDENBUSCH, Helv. 45, 1672 (1962).
 [13] A. NICKON & L. F. FIESER, J. Amer. chem. Soc. 74, 5566 (1952).
 [14] G. MERLING, Liebigs Ann. Chem. 216, 343 (1883).
 [15] R. LUKĚS, F. ŠORM & Z. ARNOLD, Coll. Trav. chim. Tchecoslov. 12, 641 (1947).
 [16] C. A. GROB, H. P. FISCHER, H. LINK & E. RENK, Helv. 46, 1190 (1963).

293. Über Pyrrolizidinchemie

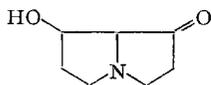
7. Mitteilung [1]

Herstellung von L-Prolin und *trans*-3-Hydroxy-DL-prolin durch elektrochemische Reduktion der entsprechenden Pyrrolidon 2-carbonsäuren¹⁾

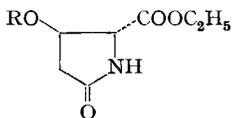
von M. Viscontini und H. Bühler

(6. X. 66)

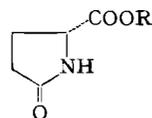
Im Hinblick auf eine Synthese des 7-Hydroxy-1-oxo-pyrrolizidins (I), in welchem die Oxo- und die Hydroxygruppe leicht durch eine Vielzahl neuer Substituenten ersetzt werden können, hatten wir den *trans*-3-Hydroxy-DL-pyrrolidoncarbonsäure-äthylester (IIa)²⁾ hergestellt [1]. Die selektive Reduktion der Oxogruppe der Sub-



I



II a R = H
 b R = COCH₃
 c R = Tosyl



III a R = H
 b R = C₂H₅

stanz IIa stellte das erste Problem der geplanten Synthese dar. Für dessen Lösung bedienten wir uns der elektrochemischen Reduktion von Amiden an Blei-Elektroden, die von TAFEL [2] entdeckt und von BREUSCH [3] für die Reduktion des 3-Methyl-2-oxo-pyrrolidins zum 3-Methylpyrrolidin in 50-proz. H₂SO₄ angewandt worden ist.

Als Probesubstanz für die Methode wählten wir die 5-Oxo-L-pyrrolidin-2-carbonsäure (IIIa) bzw. deren Äthylester (IIIb) (beide aus L-Glutaminsäure hergestellt).

¹⁾ Auszug aus der Diss. von Herrn BÜHLER, Universität Zürich, 1966.

²⁾ Obwohl wir mit Racematen gearbeitet haben, geben wir hier in den Formeln stets die L-Form wieder.