

Ist die Laufstrecke dabei zu gering, so kann entweder reines n-Butanol verwendet werden, oder es wird länger chromatographiert, wobei die bewegliche Phase abtropft. — Bei zu grosser Laufstrecke wird in einem neuen Chromatogramm der Gehalt an Toluol erhöht. Die R_F -Werte sind stark abhängig vom Wassergehalt des Papiers und von der Temperatur.

Zusammenfassung.

Eine gute Ausführungsform für die Papierchromatographie stark polarer Glykoside wird beschrieben. Das mit Wasser getränkte Papier wurde als ruhende Phase verwendet. Als bewegliche Phase dienten n-Butanol oder n-Butanol-Toluol-Gemisch.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

86. Umsetzung von Nor- ψ -tropin und Nor-tropin mit Aldehyden

von E. Hardegger und H. Ott.

(20. II. 54.)

Vor kurzem¹⁾ beschrieben wir die Umsetzung von Nor- ψ -tropin-carbamat (Ia) mit p-Nitrobenzaldehyd zum stabilen Tetrahydro-oxazin Va. Aus Benzaldehyd und Nor- ψ -tropin-carbamat (Ia) entstand ein gegen Luftfeuchtigkeit sehr empfindliches Tetrahydro-oxazin Vb. Nor-tropin-carbamat (IVa) gab mit p-Nitrobenzaldehyd kein einheitliches Reaktionsprodukt.

Wir berichten im folgenden über weitere Umsetzungen von Nor- ψ -tropin²⁾ (I) bzw. Nor- ψ -tropin-carbamat (Ia) mit Carbonyl-Verbindungen und mit Oxalylechlorid und von Nor-tropin²⁾-carbamat (IVa) mit p-Nitrobenzaldehyd. Orientierende Versuche zur Kondensation von Nor- ψ -tropin (I) bzw. dessen Carbamats Ia mit Formaldehyd³⁾, Chloral, Anisaldehyd, p-Dimethylaminobenzaldehyd, 2, 4-Dinitrobenzaldehyd, Benzophenon und Mesoxalester führten bisher nur mit Chloral und mit Anisaldehyd in befriedigender Ausbeute zu definierten Kondensationsprodukten.

Chloral vereinigte sich mit Nor- ψ -tropin (I) bereits beim Zusammengeben unter leichter Erwärmung. Dem bei 144° schmelzenden Reaktionsprodukt kommt die Bruttoformel $C_{10}H_{14}O_3NCl_3$ zu. Die Verbindung $C_{10}H_{14}O_3NCl_3$ ist somit aus Nor- ψ -tropin (I) unter Beteiligung

¹⁾ Helv. 36, 1186 (1953).

²⁾ Nor- ψ -tropin (I), hergestellt durch thermische Zersetzung des Carbamats Ia, schmolz bei 136–137°; analog aus dem Carbamat IVa bereitetes Nor-tropin (IV) schmolz bei 164–165°. (Beide Smp. im evakuierten Rohr.)

³⁾ Hergestellt aus Paraformaldehyd.

von 2 Mol Chloral und Abspaltung¹⁾ von 1 Mol Chloroform entstanden. Die Konstitution II der Verbindung $C_{10}H_{14}O_3NCl_3$ wird an Hand der für die Amid-Gruppe charakteristischen Absorption bei $6,18 \mu$ eindeutig bewiesen. Vgl. Fig. 1.

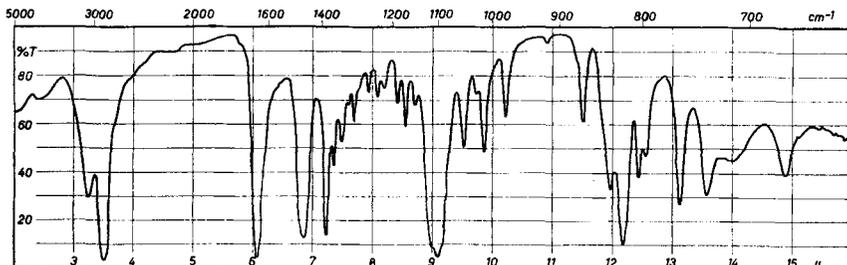
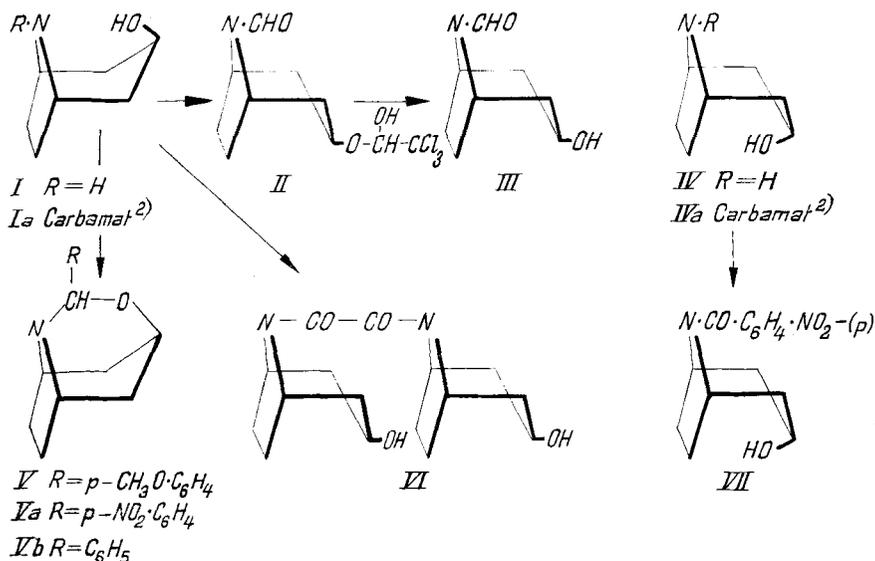


Fig. 1.

Das N-Formyl-chloral-Derivat II wurde von 0,1-n. Natronlauge sowie bei der Sublimation im Hochvakuum zum neutralen, sehr hygroskopischen N-Formyl-nor- ψ -tropin (III) abgebaut.



Anisaldehyd und Nor- ψ -tropin-carbamat (Ia) konnten unter CO_2 -Abspaltung und azeotroper Entfernung des Reaktions-Wassers zu dem bisher nicht kristallisierten p-Methoxyphenyl-tetrahydro-oxazin (V) umgesetzt werden. Das p-Methoxyphenyl-Derivat V zersetzte sich

¹⁾ Bereits A. W. Hofmann, B. 5, 247 (1872) beschrieb die analoge (thermische) Spaltung des Additionsprodukts Chloral-Äthylamin in Formyl-äthylamin und Chloroform.

²⁾ In Helv. 36, 1186 (1953) irrtümlicherweise mit $R = \frac{1}{2} CO_2$ bezeichnet.

beim Aufbewahren unter dem Einfluss der Luftfeuchtigkeit wie das früher erwähnte Phenyl-tetrahydro-oxazin (Vb). Mit methanolischer Pikrinsäure oder mit 0,1-n. Salzsäure erfolgte Spaltung des p-Methoxy-Derivats V bzw. des p-Nitro-Derivats Va in Aldehyd und Nor- ψ -tropin-pikrat bzw. -hydrochlorid. Im Gegensatz dazu gelang es, mit Pikrinsäure in Methylenchlorid die gut kristallisierten Pikrate des p-Methoxyphenyl-tetrahydro-oxazins (V) wie auch des p-Nitrophenyl-tetrahydro-oxazins (Va) herzustellen. Von 0,1-n. Natronlauge wurde das p-Nitro-Derivat Va nicht angegriffen.

Die Einwirkung von Methyljodid auf die Tetrahydro-oxazine Va und Vb führte nicht zu den erwarteten Methiodiden, sondern in verwickelter Reaktion zu zwei salzartigen, nicht näher untersuchten Verbindungen unbekannter Konstitution.

Aus Oxalylchlorid und Nor- ψ -tropin (I) entstand das gegen Lackmus neutrale Oxamid VI, dessen IR.-Spektrum bei ca. $2,9 \mu$ die den Oxy-Gruppen zukommende Absorption und bei $6,18 \mu$ die charakteristische N–CO-Bande aufweist.

Während die cis-Lage der Oxy- und Amino-Gruppe in der Wannennform I des Nor- ψ -tropins die Darstellung der Tetrahydro-oxazine (V, Va, Vb) erlaubte, kann vom Nortropin (IV) aus leicht ersichtlichen sterischen Gründen (Abstand von OH zu NH, Valenzwinkel) weder in der Wannenn- noch in der Sesselform IV ein Tetrahydro-oxazin abgeleitet werden. Unter denselben Versuchsbedingungen, die zur Herstellung des p-Nitrophenyl-tetrahydro-oxazins Va aus Nor- ψ -tropin-carbamat führten, reagierte auch das Nor-tropin-carbamat (IVa) mit p-Nitrobenzaldehyd. Das Reaktionsprodukt war nicht einheitlich. Durch Kristallisation und Chromatographie an Aluminiumoxyd der Aktivität III konnten daraus etwa 20% Nor-tropinium-p-nitrobenzoat, 13% unveränderter p-Nitrobenzaldehyd, 10% N-p-Nitrobenzoylnor-tropin (VII) und 3% einer nicht identifizierten, bei 172° schmelzenden Verbindung isoliert werden. 40% der Reaktionsprodukte entfallen als nicht identifizierte, nicht destillierbare, braunrote, hochviskose Öle auf die Äthanoeluate des Chromatogramms.

Die Identifizierung des Nor-tropinium-p-nitrobenzoats erfolgte an Hand eines aus Nor-tropin und p-Nitrobenzoesäure hergestellten Vergleichspräparats mittels Mischprobe und IR.-Spektrum. Das N-p-Nitrobenzoylnor-tropin (VII), das denselben Smp. wie eine als O-p-Nitrobenzoylnor-tropin beschriebene¹⁾ Verbindung aufweist, zeigt im IR. die für N–CO-Bindungen charakteristische Absorption bei $6,18 \mu$.

Wir danken der *Rockefeller Foundation* in New York für die Unterstützung dieser Arbeit und Herrn Prof. Dr. *Hs. H. Günthard* für die Interpretation der IR.-Spektren.

¹⁾ C. A. **33**, 6323 (1939), bzw. *M. S. Rabinovich, R. A. Kononova & M. B. Uretskaya*, *Ž. obšč. Chim.* **9**, 41 (1939).

Experimenteller Teil¹⁾.

Umsetzung von Nor- ψ -tropin mit Chloral (II aus I). Zu 1,8 g Nor- ψ -tropin wurden 7,8 g Chloral gegeben. Unter leichter Erwärmung entstand eine homogene Lösung die 5 Min. auf dem Wasserbad erhitzt wurde. Nach dem Entfernen des überschüssigen Chlorals im Vakuum blieb ein hellbraunes Harz zurück, das in 30 cm³ Essigester gelöst wurde. Aus der auf 10 cm³ eingeeengten Lösung kristallisierten beim Abkühlen 2,1 g weisse Plättchen vom Smp. 133–136°. Aus den Mutterlaugen konnten nochmals 0,3 g desselben Produktes erhalten werden.

Das aus Essigester umkristallisierte Analysenpräparat wurde 24 Std. bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

3,710 mg Subst.	gaben	5,407 mg CO ₂	und	1,514 mg H ₂ O
4,928 mg Subst.	gaben	0,208 cm ³ N ₂	(23°; 725 mm)	
3,171 mg Subst.	gaben	1,116 mg Cl		
C ₁₀ H ₁₄ O ₃ NCl ₃	Ber. C	39,70	H	4,62
	Gef. „	39,77	„	4,57
			N	4,62
			Cl	35,20%
			„	35,19%

N-Formyl-nor- ψ -tropin (III aus II). 900 mg des Chloral-Derivats II wurden mit 40 cm³ Chloroform und 35 cm³ 0,1-n. NaOH geschüttelt. Die anfänglich ungelöste Substanz II ging bald in Lösung, worauf das Chloroform abgetrennt und der wässrige Teil noch mehrmals mit frischem Chloroform ausgeschüttelt wurde²⁾. Nach dem Eindampfen der vereinigten Chloroform-Auszüge blieben 400 mg farbloses Öl zurück, das bei 115° im Hochvakuum destilliert wurde. Das kristallisierte, sehr hygroskopische Destillat schmolz unscharf bei 90–98°. Das Analysenpräparat wurde nochmals im Hochvakuum destilliert.

3,820 mg Subst.	gaben	8,742 mg CO ₂	und	2,854 mg H ₂ O
C ₈ H ₁₃ O ₂ N	Ber. C	61,91	H	8,44%
	Gef. C	62,45	H	8,36%

Umsetzung von Nor- ψ -tropin-carbamat mit Anisaldehyd (V aus Ia). 500 mg Nor- ψ -tropin-carbamat (Ia), 460 mg Anisaldehyd und 30 cm³ Chlorbenzol wurden zum Sieden erhitzt. Unter CO₂-Entwicklung entstand eine klare Lösung. Im Verlauf einer Std. wurden 20 cm³ Chlorbenzol abdestilliert. Das Destillat war von azeotrop mitgeführtem Wasser getrübt. Aus dem Destillationsrückstand wurden die leichtflüchtigen Anteile im Vakuum entfernt. Das rohe, ölige Kondensationsprodukt (840 mg) wurde bei 95–100° im Hochvakuum destilliert. Das Destillat (810 mg) war ein klares, farbloses Öl.

3,927 mg Subst.	gaben	10,569 mg CO ₂	und	2,708 mg H ₂ O
3,538 mg Subst.	gaben	0,179 cm ³ N ₂	(25°; 724 mm)	
C ₁₅ H ₁₉ O ₂ N	Ber. C	73,44	H	7,81
	Gef. „	73,41	„	7,72
			N	5,71%
			„	5,52%

Das Präparat zersetzte sich an der Luft im Verlauf mehrerer Tage unter Trübung und schwacher Rotfärbung. Zersetzung des reinen Tetrahydro-oxazins V mit Pikrinsäure in Methanol gab über 60% d. Th. reines Nor- ψ -tropin-pikrat.

Pikrat des p-Methoxyphenyl-tetrahydro-oxazins V. 204 mg Tetrahydro-oxazin V und 188 mg Pikrinsäure wurden in je 5 cm³ abs. Methylenchlorid gelöst. Nach dem Zusammengeben der beiden Lösungen setzte sofort die Kristallisation des Pikrats ein. Das in quantitativer Ausbeute erhaltene Pikrat vom Smp. 189–191° wurde zur Analyse 20 Std. bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

3,822 mg Subst.	gaben	7,452 mg CO ₂	und	1,630 mg H ₂ O
C ₂₁ H ₂₂ O ₉ N ₄	Ber. C	53,16	H	4,67%
	Gef. C	53,21	H	4,77%

¹⁾ Alle Smp. sind korrigiert.

²⁾ Die Chloroform-Auszüge dürfen nicht mit Na₂SO₄ getrocknet werden, da sonst nach wenigen Min. reichliche Mengen chlorhaltiger, bei 175–177° schmelzender Kristalle ausfallen.

Pikrat des p-Nitrophenyl-tetrahydro-oxazins Va. Aus 130 mg Tetrahydro-oxazin Va und 144 mg Pikrinsäure in je 4 cm³ Methylenchlorid. Das aus wenig Äther-Methylenchlorid umkristallisierte Präparat schmolz unscharf bei 160–165°. Das Pikrat wurde zur Analyse 24 Std. bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

3,670 mg Subst. gaben 6,594 mg CO₂ und 1,280 mg H₂O
 C₂₀H₁₉O₁₀N₅ Ber. C 49,08 H 3,91% Gef. C 49,04 H 3,90%

Behandlung des p-Nitrophenyl-tetrahydro-oxazins Va. a) mit 0,1-n. KOH: Die Lösung von 200 mg Tetrahydro-oxazin Va in 20 cm³ Äther wurde bei 20° 1 Std. mit 5 cm³ 0,1-n. KOH geschüttelt. Aus der ätherischen Lösung konnten 196 mg Tetrahydro-oxazin Va vom Smp. 99° zurückgewonnen werden.

b) mit 0,1-n. HCl: Die Lösung von 200 mg Tetrahydro-oxazin Va in 20 cm³ Äther wurde bei 20° mit 10 cm³ 0,1-n. HCl geschüttelt. Die wässrige Lösung wurde mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Aus den vereinigten Ätherauszügen konnten 116 mg p-Nitrobenzaldehyd (entspr. 100% d. Th.) vom Smp. 108° isoliert werden.

Umsetzung von p-Nitrophenyl-tetrahydro-oxazin (Va) und Phenyl-tetrahydro-oxazin (Vb) mit Methyljodid. 100 mg Tetrahydro-oxazin Va wurden in 1,5 cm³ Methyljodid ½ Std. am Rückfluss gekocht. Nach dem Abdampfen des überschüssigen Methyljodids blieben 134 mg (ber. 156 mg) eines bräunlichen, kristallisierten Reaktionsproduktes zurück, das aus Alkohol umkristallisiert bei 204° schmolz. Die leicht gelblichen Kristalle wurden zur Analyse 4 Tage bei 65° im Hochvakuum getrocknet.

3,810 mg Subst. gaben 6,963 mg CO₂ und 1,965 mg H₂O
 4,806 mg Subst. gaben 0,299 cm³ N₂ (25°; 725 mm)
 C₁₅H₁₉O₃N₂J (Methodid) Ber. C 44,80 H 4,74 N 6,96%
 Gef. „ 49,87 „ 5,77 „ 6,80%

Ein aus frisch hergestelltem Phenyl-tetrahydro-oxazin Vb vom Smp. 34–36° mit Methyljodid in gleicher Weise zugängliches, aus Alkohol umkristallisiertes Präparat schmolz nicht bis 280°. Das Produkt war unlöslich in Benzol, Essigester, Dioxan, Pyridin, schwer löslich in Aceton, leicht löslich in Alkohol. Das Analysenpräparat wurde 50 Std. bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

3,680 mg Subst. gaben 7,384 mg CO₂ und 2,221 mg H₂O
 C₁₅H₂₀ONJ (Methodid) Ber. C 50,43 H 5,64% Gef. C 54,75 H 6,75%

Umsetzung von Nor-ψ-tropin mit Oxalylchlorid (VI aus I). 180 mg Nor-ψ-tropin und 150 mg Oxalylchlorid wurden in je 2 cm³ Benzol gelöst. Beim Zusammengeben der beiden Lösungen entstand augenblicklich ein schleimiger Niederschlag. Das Benzol wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit etwas Alkohol versetzt, erneut im Vakuum zur Trockene eingedampft und im Hochvakuum sublimiert. Bei 140–150° sublimierte etwas Nor-ψ-tropin-hydrochlorid; bei 230–240° sublimierte das Oxamid VI.

Das nochmals im Hochvakuum sublimierte Analysenpräparat schmolz bei 227°.

3,534 mg Subst. gaben 8,062 mg CO₂ und 2,484 mg H₂O
 C₁₆H₂₄O₄N₂ Ber. C 62,32 H 7,85% Gef. C 62,26 H 7,87%

Umsetzung von Nor-tropin-carbamat (IVa) mit p-Nitrobenzaldehyd. 800 mg Nor-tropin-carbamat (IVa), 840 mg p-Nitrobenzaldehyd und 30 cm³ Chlorbenzol wurden zum Sieden erhitzt. Unter CO₂-Entwicklung entstand eine klare Lösung. Das im Verlauf von 1 Std. abdestillierte Chlorbenzol (25 cm³) war von azeotrop mitgeführtem Wasser getrübt. Das Destillat wurde mit Na₂SO₄ getrocknet und in den Destillierkolben zurückgegeben. Nochmalige Destillation gab wieder ein trübes Destillat; in der dritten Destillation blieb das Chlorbenzol klar.

Aus dem rotbraunen Destillationsrückstand (1,62 g) kristallisierten 320 mg einer leicht bräunlichen Substanz vom Smp. 235°. Das mehrmals im Hochvakuum bei 130°

sublimierte Präparat schmolz bei 243° und gab in der Mischprobe mit dem aus Nor-tropin und p-Nitrobenzoesäure hergestellten Nor-tropinium-p-nitrobenzoat (Smp. 243°) keine Smp.-Erniedrigung.

3,632 mg Subst. gaben 7,657 mg CO₂ und 2,058 mg H₂O

3,334 mg Subst. gaben 0,286 cm³ N₂ (24°; 723 mm)

C₁₄H₁₈O₅N₂ Ber. C 57,14 H 6,12 N 9,52%

Gef. „ 57,54 „ 6,34 „ 9,38%

Der von Nor-tropinium-p-nitrobenzoat befreite Destillationsrückstand war ein bräunlichrotes Harz (1,3 g), das weder kristallisiert noch im Hochvakuum destilliert werden konnte. 380 mg Harz wurden an 7 g Aluminiumoxyd der Aktivität III chromatographiert. 30 cm³ Benzol gaben 71 mg Eluat, woraus 60 mg reiner p-Nitrobenzaldehyd vom Smp. 107° isoliert wurden. Weitere 40 cm³ Benzol gaben 61 mg bräunliches Öl; daraus 9 mg einer nicht identifizierten Substanz vom Smp. 172°. 30 cm³ Äther gaben 42 mg Eluat, daraus im Hochvakuum bei 150° 20 mg krist. Sublimat vom Smp. 225°, welches sich als N-p-Nitrobenzoyl-nor-tropin (VII) erwies.

3,620 mg Subst. gaben 8,074 mg CO₂ und 1,846 mg H₂O

C₁₄H₁₆O₄N₂ Ber. C 60,85 H 5,79% Gef. C 60,87 H 5,71%

Die Äthanol-Eluate (182 mg) waren braunrote sehr viskose Öle, die nicht weiter untersucht wurden.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Nor-*ψ*-tropin kondensierte mit Anisaldehyd – wie mit p-Nitrobenzaldehyd – zu einem Tetrahydro-oxazin; Chloral gab ein N-Formyl-nor-*ψ*-tropin-halbacetal, aber kein Tetrahydro-oxazin. Das N-Formyl-halbacetal wurde zum N-Formyl-nor-*ψ*-tropin abgebaut. Die aus p-Nitrobenzaldehyd und Anisaldehyd mit Nor-*ψ*-tropin hergestellten Tetrahydro-oxazine wurden als Pikrate charakterisiert. Ferner wurden Umsetzungen des Nor-*ψ*-tropins mit Oxalylchlorid, des Nor-tropins mit p-Nitrobenzaldehyd und der Nor-*ψ*-tropin-phenyl- und -p-nitrophenyl-tetrahydro-oxazine mit Methyljodid beschrieben.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.