

Experimentelle Übergänge zwischen Tropan-Derivaten und der Gruppe der Tropilidene, Tropone und Tropolone

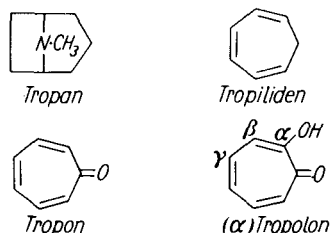
Von Dr. A. HEUSNER

Wissenschaftliche Abteilung der Firma C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim a. Rh.

Der Hofmannsche Abbau von Tropan, seinen Derivaten und höheren Homologen führt zu Abkömmlingen des Tropilidens, des Tropons und zu bicyclischen Verbindungen. Ferner werden die Darstellung des Tropylium-Ions und rückläufige Übergänge zwischen Tropiliden-Derivaten und einem Tropan-Derivat besprochen.

1. Einleitung

Das 1945 von Dewar als Grundgerüst einiger Naturstoffe postulierte Cycloheptatrienol oder Tropolon (α -Tropolon) ist in den letzten Jahren zu einem der meistbearbeiteten Vertreter der Gruppe der nichtklassischen oder nichtbenzolischen (benzoiden) aromatischen Verbindungen geworden¹. Die Trivialnamen Tropolon und Tropon – für das zugehörige Keton – gehen zurück auf Tropiliden (Cycloheptatrien) und damit auf Tropan, Tropin und letzten Endes auf Atropin².



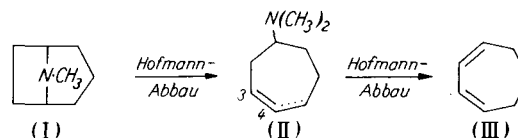
Während in älteren Arbeiten experimentelle Übergänge von Derivaten des Tropan in solche des Tropilidens beschrieben worden sind, hat sich in den letzten Jahren gezeigt, daß auch Tropone und γ -Tropolon verhältnismäßig einfach aus Tropan-Derivaten zugänglich sind. Die Namensähnlichkeit dieser Verbindungsklassen bedeutet also über eine bloße historische Reminiszenz hinaus auch eine enge chemische Beziehung.

Alle diese Übergänge von Stickstoff-Bicyclen in Kohlenstoffringe werden mit Hilfe des Hofmannschen Abbaus vollzogen: Erschöpfende Methylierung zum quartären Salz, Umwandlung in die quartäre Base, die beim Erhitzen Spaltung einer C–N-Bindung unter Bildung einer Doppelbin-

dung erleidet, Wiederholung von erschöpfender Methylierung und thermischer Zersetzung, wobei die zweite C–N-Bindung unter Ausbildung einer weiteren Doppelbindung gespalten wird und der Stickstoff als Trimethylamin verlorengeht. Bei bestimmten Substitutionen des Tropan-Ringes verläuft ein solcher Abbau jedoch anomal in einer wesentlich vereinfachten Form.

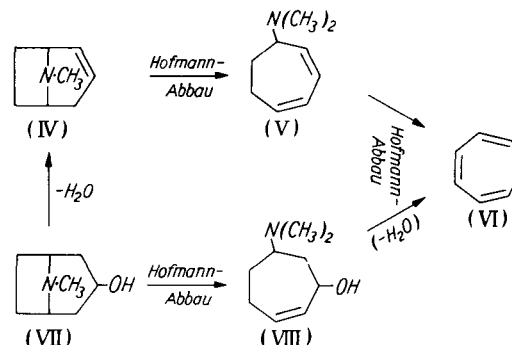
2. Tropilidene

Der Hofmannsche Abbau von Tropan (I) liefert zunächst 1-Dimethylamino-cyclohepten-(3) (II), das dann beim entsprechenden zweiten Reaktionsschritt in Cycloheptadien-(1,3) (Dihydrotropiliden; III) übergeht³.



Allerdings ist auf Grund von Modellbetrachtungen eine Abspaltung mit einem Piperidin- β -H-Atom unter Bildung der entsprechenden Δ^4 -Verbindung (II) zumindest gleich wahrscheinlich⁴.

Um zu Tropiliden (VI) selbst zu gelangen, kann die noch fehlende Doppelbindung entweder vor dem Hofmannschen Abbau eingefügt werden, oder man geht vom 3-Hydroxytropone, Tropin (VII), aus; in diesem Fall bildet sich die dritte Doppelbindung durch 1,2-Eliminierung im Verlaufe des Abbaus.



¹) Neuere Zusammenfassungen: P. L. Pauson, Chem. Reviews 55, 9 [1955]; F. Santavy, Chem. Techn. 8, 316, 445, 512 [1956]; G. L. Buchanan u. R. A. Raphael in E. H. Rodd: Chemistry of Carbon Compounds, Amsterdam, London, New York, Princeton 1956, Bd. III B, S. 1221; T. Nozoe, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe 13, 232 [1956].

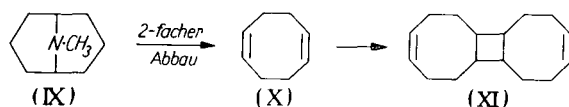
²) Die Bezeichnung „Tropiliden“ stammt von A. Ladenburg, Liebigs Ann. Chem. 217, 74 [1883], „Tropan“ von R. Willstätter, Ber. dtsh. chem. Ges. 30, 2679 [1897], „Tropin“ von K. Kraut, Liebigs Ann. Chem. 128, 280 [1863], „Atropin“ von R. Brandes (1820; vgl. W. Schneider, Arch. Pharmaz., Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 289/61, 522 [1956]), und Linné leitete 1753 den lateinischen Namen für die Tollkirsche, *Atropa belladonna*, von der den Lebensfäden zerschneidenden Parze Atropos ab (vgl. E. Winterstein u. G. Trier: Die Alkaloide, 2. Aufl., Borntraeger, Berlin 1931, S. 287).

³) R. Willstätter, Liebigs Ann. Chem. 317, 267 [1901].

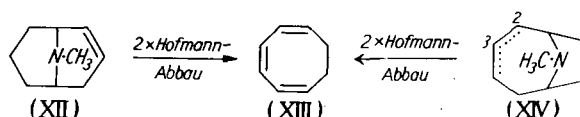
⁴) J. McKenna, Chem. and Ind. 1954, 406.

So geht Tropidin (IV), das Wasserabspaltungsprodukt von Tropin (VII), über das sog. α -Methyltropidin (V) in Tropiliden (VI) über^{5, 6}), während Tropin (VII) selber über 5-Dimethylamino-cyclohepten-(1)-ol-(3) (des-Methyltropin, „ α -Methyltropin“; VIII) gleichfalls Tropiliden (VI) liefert^{5, 7, 8}).

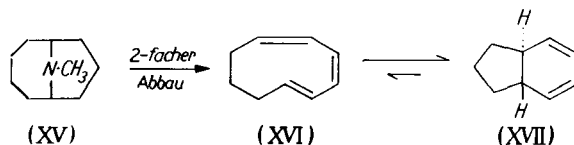
Weitgehend analog verläuft der *Hofmannsche* Abbau bei den nächsthöheren Homologen der Tropan-Reihe, den Abkömmlingen des Alkaloids Pseudopelletierin.



Aus dem Tropan-Homologen N-Methyl-granatanin (IX) bildet sich bei zweimaligem *Hofmannschen* Abbau das labile trans-(trans?)-1,5-Cyclooctadien (X), das spontan weiter zum Cyclobutan-Derivat XI dimerisiert⁹.



Die Tropidin-Homologen N-Methyl-granatanin (XII)¹⁰ und R-Homotropidin (XIV; Δ^2 oder Δ^3)¹¹ geben entsprechend beide 1,3,5-Cyclooctatrien (XIII).



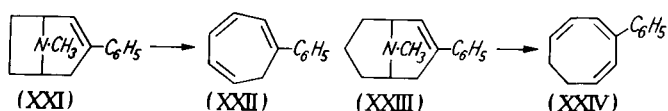
Das N-Methyl-homogranatanin (XV), liefert cis-trans-Cyclononatrien (XVI), das aber infolge intracyclischer Dien-Synthese zur Hauptsache als Bicyclo-[0.3.4]-nonadien-(2.4) (XVII) vorliegt¹².



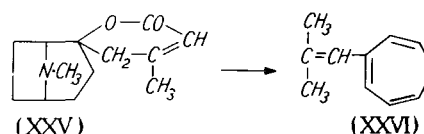
Die analogen bicyclischen Strukturen für Tropiliden (VI) und 1,3,5-Cyclooctatrien (XIII) sind Norcaradien (XVIII)¹³ und Bicyclo-[0.2.4]-octadien-(2.4) (XIX)¹⁴.

Für das nächsthöhere Homologe des N-Methyl-homogranatanins, N-Methyl-bis-homogranatanin (11-Methyl-11-azabicyclo-[1.3.5]-hendecan; XX)¹⁵, sind bisher noch keine Abbauversuche mitgeteilt worden.

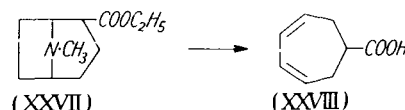
Substituierte Tropane und Tropidine liefern die entsprechend substituierten Tropilidene.



Aus 3-Phenyl-tropidin (XXI) entsteht Phenyl-tropiliden (XXII) und aus 3-Phenyl-N-methyl-granatanin (XXIII) Phenyl-cyclooctatrien (XXIV)¹⁶; die Lage der Doppelbindungen bei XXII und XXIV ist nicht gesichert.

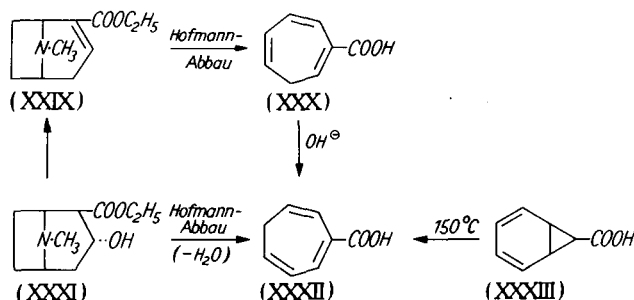


Der doppelte *Hofmannsche* Abbau des Alkaloids Dioscorin (XXV)¹⁷ führt unter gleichzeitiger Sprengung des Lacton-Rings, Decarboxylierung und Wasserabspaltung zu einem Isobutenyl-tropiliden (z. B. XXVI), dessen Konstitution noch nicht feststeht¹⁸.



Der Äthylester der Tropan-2-carbonsäure (Hydro-ekgonidin; XXVII) ergibt eine Cycloheptadien-carbonsäure (XXVIII) mit gleichfalls unsicherer Lage der Doppelbindungen¹⁹.

Kann sich indessen aus einer derartigen Carbonsäure das Tropiliden-Gerüst ausbilden, so zeigt der *Hofmannsche* Abbau die eingangs erwähnte für Tropan-Derivate spezifische Anomalie: Es genügt eine einmalige erschöpfende Methylierung, und das quartäre Salz spaltet bereits mit schwächeren Alkalien als dem sonst durchweg verwerteten Silberhydroxyd den gesamten Stickstoff unter gleichzeitiger Ausbildung zweier Doppelbindungen ab.



Ekgonidin-äthylester (XXIX)²⁰ ergibt so durch einmaligen *Hofmannschen* Abbau sofort eine Tropiliden-carbonsäure, nämlich δ -Cycloheptatrien-carbonsäure (XXX)²¹; allerdings besteht das Reaktionsprodukt nach C. Grundmann und G. Ottmann²² zur Hauptsache aus der stabileren isomeren β -Cycloheptatrien-carbonsäure (XXXII). Der Abbau von Ekgonin- und Pseudo-ekgonin-ester (XXXI) liefert unter gleichzeitiger Wasserabspaltung zwar ausschließlich die β -Säure (XXXII)²³, jedoch ist hier wohl eine vorherige Bildung der labilen δ -Säure

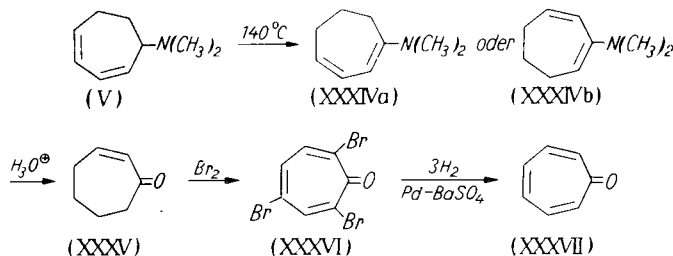
⁵ A. Ladenburg, vgl. ²).
⁶ G. Merling, Ber. dtsch. chem. Ges. 24, 3108 [1891].
⁷ G. Merling, Liebigs Ann. Chem. 216, 329 [1889].
⁸ R. Willstätter, ebenda 326, 1 [1903].
⁹ R. Willstätter u. H. Veraguth, Ber. dtsch. chem. Ges. 38, 1975 [1905]; 40, 957 [1907]; C. Harries, ebenda 41, 671 [1908]; K. Ziegler u. Mitarbeiter, Liebigs Ann. Chem. 567, 1 [1950]; 589, 122 [1954].
¹⁰ R. Willstätter u. E. Waser, Ber. dtsch. chem. Ges. 44, 3223 [1911]; R. Willstätter u. M. Heidelberger, ebenda 46, 517 [1913]; vgl. auch A. C. Cope u. C. G. Overberger, J. Amer. chem. Soc. 69, 976 [1947]; 70, 1443 [1948].
¹¹ A. C. Cope, H. R. Nace u. L. L. Estes, J. Amer. chem. Soc. 72, 1123 [1950].
¹² K. Alder u. H. A. Dortmann, Chem. Ber. 87, 1905 [1954].
¹³ K. Alder u. G. Jacobs, ebenda 86, 1528 [1953].
¹⁴ A. C. Cope, A. C. Haven jun., F. L. Ramp u. E. R. Trumbull, J. Amer. chem. Soc. 74, 4867 [1952]; K. Alder u. H. A. Dortmann, Chem. Ber. 87, 1492 [1954].
¹⁵ N. J. Leonard u. D. F. Morrow, J. Amer. chem. Soc. 80, 371 [1958].

¹⁶ A. C. Cope u. A. A. d'Addico, ebenda 73, 3419 [1951].
¹⁷ Zur Konstitution vgl. J. B. Jones u. A. R. Pinder, Chem. and Ind. 1958, 1000.
¹⁸ M. K. Gorter, Recueil trav. chim. Pays-Bas 30, 161 [1911]; vgl. auch A. R. Pinder, Tetrahedron 1, 301 [1957].
¹⁹ R. Willstätter, Ber. dtsch. chem. Ges. 30, 702 [1897]; 31, 1534 [1898].
²⁰ Zur Konstitution des Ekgonidins vgl. F. Zymalkowsky, Arch. Pharmaz., Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 286/58, 1 [1953]; St. P. Findlay, J. Amer. chem. Soc. 75, 1033 [1953].
²¹ A. Einhorn u. Y. Tahara, Ber. dtsch. chem. Ges. 26, 324 [1893]; A. Einhorn u. R. Willstätter, Liebigs Ann. Chem. 280, 96 [1894]; R. Willstätter, vgl. auch ³).
²² Liebigs Ann. Chem. 582, 163 [1953].
²³ A. Einhorn u. A. Friedländer, Ber. dtsch. chem. Ges. 26, 1482 [1893].

(XXX) anzunehmen²²⁾. β -Cycloheptatrien-carbonsäure (XXXII) ist auch aus Norcaradien-carbonsäure (XXXIII) zugänglich²⁴⁾. Auf die Unklarheiten, die noch bezüglich der Formeln der isomeren Cycloheptatrien-carbonsäuren herrschen, wird in Abschnitt 5 eingegangen.

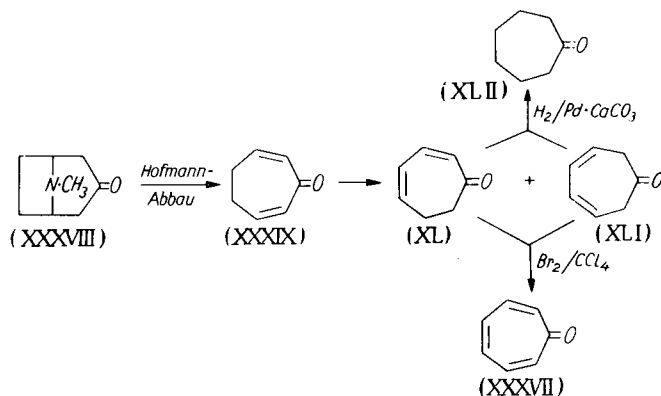
3. Tropone und Tropolone

H. J. Dauben und H. J. Ringold²⁵⁾ konnten ein bereits durch G. Merling⁶⁾ gewonnenes partiell hydriertes Tropin in Tropon umwandeln.



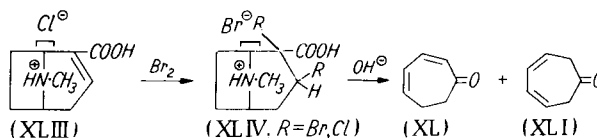
α -Methyl-tropidin (V) geht beim Erwärmen in das stabile „ β -Methyl-tropidin“ (XXXIVa oder b) über, das als Enamin in heißen Mineralsäuren zu 2-Cyclohepten-1-on (Tropilen, Tetrahydro-tropin; XXXV) hydrolysiert wird⁶⁾. Bromierung von XXXV führt unter gleichzeitiger Bromwasserstoff-Abspaltung zu 2.4.7-Tribrom-tropin (XXXVI), dessen Hydrogenolyse mit Hilfe von vergiftetem Palladium-Bariumsulfat-Katalysator Tropon (XXXVII) liefert^{25, 26)}.

Der direkte Hofmannsche Abbau von Ketonen der Tropan-Reihe und ihren höheren Homologen spielt sich wiederum in der vereinfachten Form ab. Tropinon (XXXVIII), sollte unter diesen Bedingungen ein Dihydro-tropin liefern, jedoch hatten R. Willstätter²⁷⁾ sowie G. Ciamician und P. Silber²⁸⁾ das Abbauprodukt des Tropinons als Dihydro-benzaldehyd angesprochen.



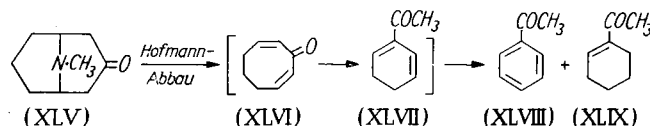
Wie J. Meinwald, G. Büchi und Mitarbeiter²⁹⁾ bei erneuter Untersuchung dieser Reaktion feststellten, trifft diese Annahme indessen nicht zu. Es bildet sich vielmehr ein Gemisch der isomeren Cycloheptadienone XL und XLI, die einerseits zu Cycloheptanon (XLII)³⁰⁾ hydriert, andererseits zu Tropon (XXXVII) dehydriert werden können³¹⁾. Das Primärprodukt des Hofmannschen Abbaues, das gekreuzt konjugierte Cycloheptadienon

XXXIX, konnten van Tamelen und Mitarbeiter³²⁾ bei einem sorgfältig geleiteten Hofmannschen Abbau von Tropinon-jodmethylat gleichfalls fassen. Der gleiche „Dihydro-benzaldehyd“, also ebenfalls ein Gemisch der Cycloheptadienone XL und XLI, war schon früher von A. Einhorn und A. Eichengrün³³⁾ aus einem Halogen-Derivat der Ekgonin-Reihe erhalten worden.



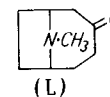
Diese durch Bromierung von Ekgonidin-hydrochlorid (XLI³⁴⁾) gewonnene Verbindung war von A. Einhorn für das Hydrochlorid des Ekgonindibromids angesehen worden, während es sich aber in Wirklichkeit um das Hydrobromid der Brom-Chlor-Verbindung (XLIV) mit ungewisser relativer Lage der Halogenatome handelt³⁴⁾. Der Verlauf der Bildung der Ketone XL und XLI aus XLIV ist noch unklar.

Das Tropinon-Homologe Pseudo-pelletierin XLV³⁵⁾ haben erstmals G. Ciamician und P. Silber³⁶⁾ abgebaut. Auch hier war eine Ringverengung angenommen worden, und zwar sollte das Reaktionsprodukt ein Dihydro-acetophenon sein.



Eine Nachuntersuchung durch J. Meinwald und S. L. Emerman³⁷⁾ ergab, daß in diesem Fall tatsächlich eine Ringverengung eintritt, wenn auch die Ansicht der italienischen Autoren über das Reaktionsprodukt etwas revidiert werden mußte. Dieses erwies sich nämlich als eine Mischung aus Acetophenon (XLVIII) und 1-Cyclohexenylmethylketon (XLIX), die sich durch Disproportionierung aus Dihydroacetophenon (XLVII) gebildet haben müssen. Möglicherweise ist als Primärprodukt des Hofmannschen Abbaues das Cyclooctadienon XLVI entstanden, jedoch werden für die Bildung der Endprodukte auch andere Mechanismen diskutiert.

Das dem Pseudopelletierin (XLV) isomere R-Homotropinon (L)³⁸⁾ ist noch nicht dem Hofmannschen Abbau unterworfen worden.



Der Abbau des nächsthöheren Ringhomologen, Homopseudopelletierin (LI)^{12, 15, 38)}, verläuft, wie J. Meinwald und Mitarbeiter³⁹⁾ gezeigt haben, im Prinzip analog demjenigen des entsprechenden Olefins (XV).

In diesem Fall war aber das dem Cyclononatrien (XVI) entsprechende Cyclononadienon (LII) nicht zu fassen, sondern es erlitt sofort transannularen Ringschluß zu einem Gemisch zweier ungesättigter bicyclischer Ketone der

²⁴⁾ Literatur bei Grundmann u. Ottmann, vgl. ²²⁾.

²⁵⁾ J. Amer. chem. Soc. 73, 876 [1951].

²⁶⁾ Vgl. auch T. Nozoe, T. Mukai, K. Takase u. T. Nagase, Proc. Japan Acad. 28, 477 [1952]; (C. A. 48, 2678 [1954]).

²⁷⁾ R. Willstätter, Ber. dtsh. chem. Ges. 29, 393 [1896].

²⁸⁾ G. Ciamician u. P. Silber, ebenda 29, 490 [1896].

²⁹⁾ G. Büchi, N. C. Yang, S. L. Emerman u. J. Meinwald, Chem. and Ind. 1953, 1063; J. Meinwald, S. L. Emerman, N. C. Yang u. G. Büchi, J. Amer. chem. Soc. 77, 4401 [1955].

³⁰⁾ Cycloheptanon kann in Tropin und α -Tropolon verwandelt werden; vgl. Pauson¹⁾.

³¹⁾ Andere Dehydrierungsmöglichkeiten von XL zu Tropon s. E. E. van Tamelen u. G. T. Hildahl, J. Amer. chem. Soc. 78, 4405 [1956].

³²⁾ E. E. van Tamelen, J. McNary u. F. A. Lornitzo, ebenda 79, 1231 [1957].

³³⁾ A. Einhorn, Ber. dtsh. chem. Ges. 20, 1221 [1887]; A. Eichengrün u. A. Einhorn, ebenda 23, 2870 [1890].

³⁴⁾ H. Lindemann u. H. Heinemann, Liebigs Ann. Chem. 447, 85 [1926].

³⁵⁾ Synthes. s. z. B. A. C. Cope, H. L. Dryden u. C. F. Howell, Org. Syntheses 37, 73 [1957]; dort ältere Literatur.

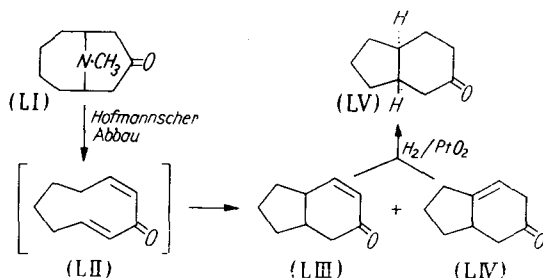
³⁶⁾ G. Ciamician u. P. Silber, Gazz. chim. ital. 22, [11], 514 [1892]; Ber. dtsh. chem. Ges. 25, 1601 [1892]; 26, 156 [1893].

³⁷⁾ J. Meinwald u. S. L. Emerman, J. Amer. chem. Soc. 78, 5087 [1956].

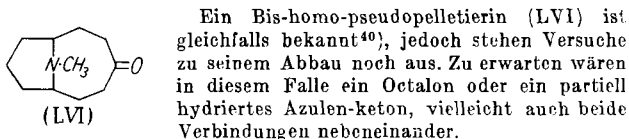
³⁸⁾ B. K. Blount u. R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 1932, 1429.

³⁹⁾ J. Meinwald u. M. Koskenkylä, Chem. and Ind. 1955, 476; vgl. auch O. L. Chapman u. J. Meinwald, J. org. Chemistry 23, 162 [1958].

wahrscheinlichen Konstitution LIII und LIV. Die Bicyclo-[0.3.4]-nonan-Struktur wurde durch Hydrierung zum bekannten trans-Hydrindan-5-on (LV) bewiesen. Wie bei

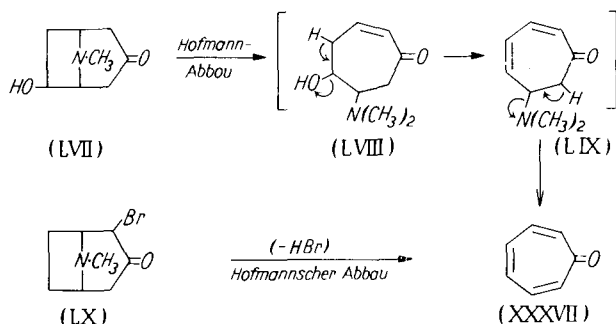


dem Trien XVI könnte der Ringschluß von LII durch intramolekulare Dien-Synthese (aus der Enolform) eintreten, jedoch sind auch andere Mechanismen denkbar.



Ein Bis-homo-pseudopelletierin (LVI) ist gleichfalls bekannt⁴⁰), jedoch stehen Versuche zu seinem Abbau noch aus. Zu erwarten wären in diesem Falle ein Octalon oder ein partiell hydriertes Azulen-keton, vielleicht auch beide Verbindungen nebeneinander.

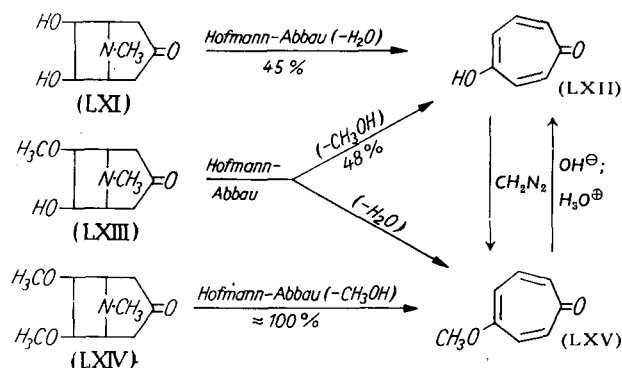
Der Abbau von Tropinon (XXXVIII) hatte zwar zu Tropin (XXXVII) geführt, jedoch erst durch nachträgliche Dehydrierung. Um unmittelbar zu Tropin (XXXVII) zu gelangen, müßte analog der Gewinnung von Tropiliden (VI) verfahren werden: Die dritte Doppelbindung ist entweder bereits vor dem Abbau vorhanden, oder sie wird durch eine 1.2-Eliminierung im Verlaufe des Abbaus ausgebildet. Die erste Möglichkeit ließ sich bisher nicht nachprüfen, da 6-Dehydro-tropinon (Tropenon) noch nicht bekannt ist⁴¹). Dagegen läßt sich, wie Versuche von *van Tamelen* und Mitarbeitern⁴²) gezeigt haben, die zweite Möglichkeit glatt verifizieren.



Der Hofmannsche Abbau von 6-Hydroxy-tropinon (LVII)⁴³) liefert unter Wasserabspaltung mit über 80proz. Ausbeute Tropin (XXXVII). Die Reaktion kann zwanglos als eine Reihe aufeinanderfolgender β -Eliminierungen formuliert werden (LVIII, LIX)⁴²). 2-Brom-tropinon (LX)⁴⁴) geht beim Hofmannschen Abbau unter Bromwasserstoff-Abspaltung in Tropin (XXXVII) über. Die Ausbeute ist jedoch geringer, und es läßt sich hier auch kein so eindeutiger Reaktionsmechanismus wie bei 6-Hydroxy-tropinon (LVII) finden⁴²).

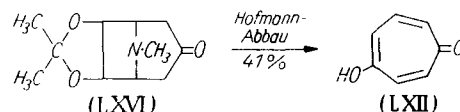
Enthält das Tropinon-Derivat außer der zu eliminierenden Gruppe noch einen weiteren Substituenten, so ent-

stehen, wie *Meinwald* und Mitarbeiter gezeigt haben, analog dem Übergang Ekgonin (XXXI) \rightarrow Tropiliden-carbonsäure (XXX, XXXII) substituierte Tropone.



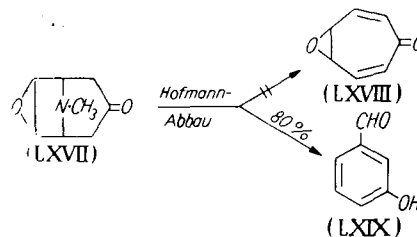
cis-6.7-Dihydroxy-tropinon (Teloidinon; LXI)⁴⁵) geht mit 45proz. Ausbeute in γ -Tropolon (LXII) über⁴⁶), cis-6.7-Dimethoxy-tropinon (LXIV)^{47, 48}) ergibt fast quantitativ γ -Tropolon-methyläther (LXV)⁴⁹), und cis-6-Hydroxy-7-methoxy-tropinon (LXIII)⁴⁷) liefert neben γ -Tropolon-methyläther (LXV) zur Hauptsache γ -Tropolon (LXII)⁴⁹). Die Eliminierung von Methanol scheint also gegenüber derjenigen von Wasser etwas bevorzugt zu verlaufen. Im übrigen dürften diese Reaktionen dem gleichen Mechanismus wie die Bildung von Tropin (XXXVII) aus 6-Hydroxy-tropinon (LVII) gehorchen.

Der wechselseitige Übergang zwischen γ -Tropolon (LXII) und γ -Tropolon-methyläther (LXV) war von anderer Seite schon früher beschrieben⁵⁰). Da die Säurehydrolyse des Methyläthers (LXV) noch verbessert werden konnte⁴⁹), stellt der Hofmannsche Abbau von 6.7-Dimethoxy-tropinon (LXIV) den derzeit günstigsten Weg zu γ -Tropolon (LXII) dar.



Die Tendenz zur Ausbildung des γ -Tropolon-Gerüsts ist so groß, daß Teloidinon-acetonid (LXVI)⁵¹) mit etwa der gleichen Ausbeute wie Teloidinon (LXI) selber in γ -Tropolon (LXII) übergeht⁴⁹), obwohl der Dioxolan-Ring normalerweise gegenüber Basen stabil ist.

Im Vergleich zu den oben beschriebenen Reaktionen nimmt der Hofmannsche Abbau von 6.7-Oxido-tropinon (Scopinon; LXVII)⁵²) einen völlig andersartigen Verlauf⁵³).



⁴⁵) Cl. Schöpf u. W. Arnold, Liebigs Ann. Chem. 558, 109 [1947]; Sheehan u. Bloom, vgl. ⁴³).

⁴⁶) J. Meinwald u. O. L. Chapman, J. Amer. chem. Soc. 78, 4816 [1956].

⁴⁷) K. Zeile u. A. Heusner, Chem. Ber. 87, 439 [1954].

⁴⁸) J. Kebrle u. P. Karrer, Helv. chim. Acta 37, 484 [1954].

⁴⁹) J. Meinwald u. O. L. Chapman, J. Amer. chem. Soc. 80, 633 [1958].

⁵⁰) T. Nozoe, T. Mukai, Y. Ikegami u. T. Toda, Chem. and Ind. 1955, 66; R. S. Coffey, R. B. Johns u. A. W. Johnson, ebenda, 1955, 658; R. S. Coffey u. A. W. Johnson, J. chem. Soc. [London] 1958, 1741.

⁵¹) J. C. Sheehan u. E. R. Bissell, J. org. Chemistry 19, 270 [1954]; A. Heusner, Chem. Ber. 87, 1032 [1954].

⁵²) A. Heusner u. K. Zeile, Tetrahedron 3, 312 [1958].

⁵³) J. Meinwald u. O. L. Chapman, ebenda 3, 311 [1958].

⁴⁰) N. J. Leonard, D. F. Morrow u. M. T. Rogers, J. Amer. chem. Soc. 79, 5476 [1957].

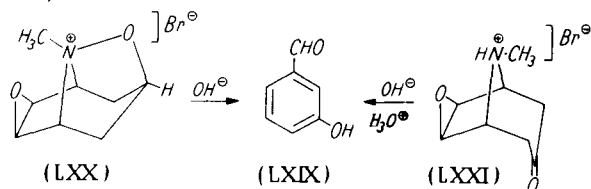
⁴¹) Vgl. dazu A. Stoll u. E. Jucker, Chimia [Zürich] 9, 25 [1955], und zwar S. 30. Dagegen ist die entspr. 3-Hydroxy-Verbindung Tropenol bekannt: G. Fodor u. Mitarb., Chem. and Ind. 1955, 1260, 1956, 764, diese Ztschr. 68, 153 [1956]; 69, 678 [1957].

⁴²) E. E. van Tamelen, B. Barth u. F. Lornitzo, J. Amer. chem. Soc. 78, 5442 [1956].

⁴³) A. Stoll, B. Becker u. E. Jucker, Helv. chim. Acta 35, 1263 [1952]; J. C. Sheehan u. B. M. Bloom, J. Amer. chem. Soc. 74, 3825 [1952]; P. Nedenskov u. N. Clauson-Kaas, Acta chem. scand. 8, 1295 [1954].

⁴⁴) A. Nickon, J. Amer. chem. Soc. 77, 4094 [1955].

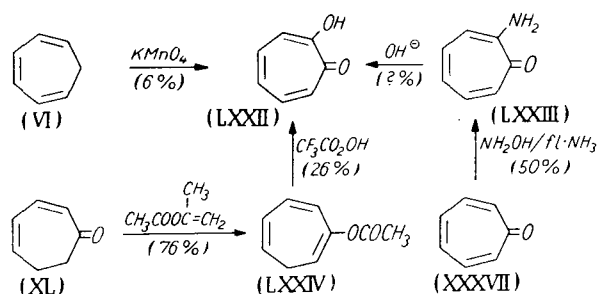
Es entsteht nämlich nicht etwa ein Epoxyd der Tropon-Reihe (LXVIII), sondern in 80 proz. Ausbeute m-Hydroxybenzaldehyd (LXIX); für den Reaktionsmechanismus hat sich bisher noch keine befriedigende Deutung finden lassen⁵⁴).



m-Hydroxybenzaldehyd (LXIX) ist schon früher beim Abbau eines Tropan-Derivats erhalten worden, nämlich des sog. Scopiniumbromids (LXX), einem Nebenprodukt bei der Gewinnung von Scopolamin-N-oxyl⁵⁵.

Da auch Scopinon (LXVII) selber in alkalischer und sogar in saurer Lösung in m-Hydroxybenzaldehyd (LXIX) übergeht⁵³, hätten Scopinium-bromid (LXX) und Scopinon-hydrobromid (LXXI) sehr wohl nicht nur isomer, sondern auch identisch sein können, was aber offensichtlich nicht der Fall ist⁵⁶. Eine Wiederholung der Versuche von Polonovski⁵⁵ und eine Sicherung der Konstitution von Scopinium-bromid (LXX) sind bisher noch nicht gelungen⁵⁷.

Die unmittelbare Verwandlung eines Tropan-Derivats in α -Tropolon (LXXII) ist noch nicht beschrieben worden.



Indirekte Übergänge bestehen in der Kaliumpermanganat-Oxydation von Tropiliden (VI)⁵⁸, in der Umsetzung des Enolacetats (LXIV) von Cycloheptadien-2.4-on (XL) mit Trifluorperessigsäure³¹ und schließlich in der alkalischen Spaltung⁵⁹ des aus Tropon (XXXVII) zugänglichen²⁶ 2-Amino-tropons (LXXIII).

4. Das Cycloheptatrienylum-(Tropylium-, Tropenium-) Ion

Für den aromatischen Zustand einer Verbindung sind verschiedene Vorbedingungen erforderlich: planare Struktur, fortlaufende Konjugation von Doppelbindungen und eine gerade Anzahl, normalerweise 6, π -Elektronen⁶⁰. Die fortlaufende Konjugation der Doppelbindungen ist bei Tropiliden unterbrochen, und es verhält sich in seinen Reaktionen auch als normales Olefin.

⁵⁴) J. Meinwald und O. L. Chapman, J. Amer. chem. Soc., im Druck.

⁵⁵) M. und M. Polonovski, Bull. Soc. chim. France [4] 43, 79 [1928].

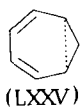
⁵⁶) A. Heusner u. K. Zeile, Chem. Ber., im Druck.

⁵⁷) G. Fodor, Acta chim. Acad. Sci. Hung. 5, 379 [1955], bes. S. 421.

⁵⁸) W. von E. Doering u. L. H. Knox, J. Amer. chem. Soc. 72, 2305 [1950]; 73, 828 [1951].

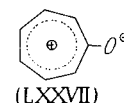
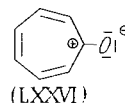
⁵⁹) T. Nozoe, S. Seto, H. Takeda, S. Morosawa u. K. Matsumoto, Proc. Japan Acad. 27, 556 [1951], ref. in C. A. 46, 7559 [1952]; Sci. Rep. Tohoku Univ. 36, 126 [1952], ref. in C. A. 48, 4497 [1954].

⁶⁰) Vgl. z. B. W. Baker in A. Todd: Perspectives in Organic Chemistry, Interscience Publ., New York, London 1956, S. 28; E. Müller: Neuere Anschauungen der organ. Chemie, 2. Aufl., Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1957, S. 315 ff.



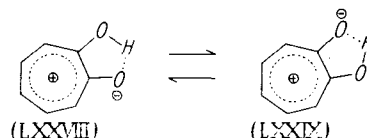
Allerdings schließen W. von E. Doering und Mitarbeiter⁶¹) aus dem kernmagnetischen Resonanzspektrum des Tropilidens auf eine planare, pseudoaromatische Struktur (LXXV).

Indessen läßt nach einer von E. Hückel bereits 1931 getroffenen Vorhersage auch ein C_7 -Ring aromatische Eigenschaften dann erwarten, wenn er als Kation vorliegt, was in der Tat bei Tropon und Tropolon zu beobachten ist.



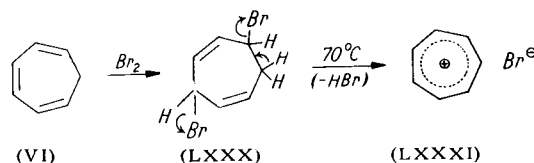
So erfolgt bei Tropon eine teilweise Trennung der Ladungen zwischen dem Sauerstoff und dem benachbarten Kohlenstoffatom. Da sich die Oktettlücke aber nicht an diesem Kohlenstoffatom lokalisieren läßt (LXXVI), hat die zwitterionische Form des Tropons eine Struktur (LXXVII); die 6 π -Elektronen sind im Symbol des punktierten Kreises zusammengefaßt, bei der die positive Ladung über den ganzen Ring verteilt ist. Damit hat sich aber im Siebenring der aromatische Zustand eingestellt.

Tropon ist gewissermaßen das Kohlenstoff-Analogon meso-ionischer heterocyclischer Verbindungen vom Typ der Sydnone, jedoch darf es selber nicht als meso-ionisch bezeichnet werden, da es im Gegensatz zu diesen Verbindungen auch durch eine kovalente Strukturformel wiedergegeben werden kann⁶²).



Noch ausgeprägter ist der aromatische Charakter beim stärker polarisierten α -Tropolon; von den zahlreichen möglichen Schreibweisen seien die nach Santavy¹) am besten zutreffenden (LXXVIII, LXXIX) wiedergegeben.

An sich bedeutet der aromatische Zustand von Tropon und α -Tropolon eine Erfüllung der Hückelschen Voraussage über die aromatischen Eigenschaften von Siebenring-Kationen. Indessen sind diese hier mit ihrem Anion zwitterionisch verbunden, so daß noch nach einer solchen Form des Kations gesucht wurde, die zu dem Anion in einer ausschließlichen Ionenbeziehung steht. Der erste Fund eines derartigen Salzes durch Doering und Knox⁶³) erbrachte die große Überraschung, daß Merling⁶) diese Verbindung bereits 1891 in Händen gehabt hatte, ohne aber bei dem damaligen Stand der theoretischen organischen Chemie ahnen zu können, welche Struktur das von ihm isolierte Produkt besaß.



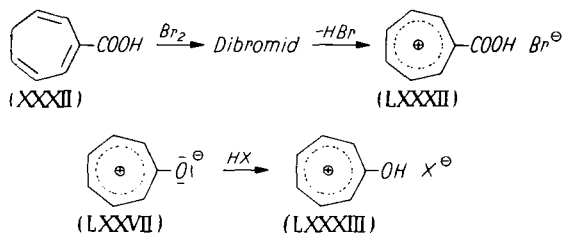
Zu seiner Darstellung wird Tropiliden (VI) bromiert. Das Dibromid (LXXX) spaltet beim Erhitzen 1 Mol Bromwasserstoff ab und geht unter Abtrennung des Bromid-Ions

⁶¹) W. von E. Doering, G. Laber, R. Vonderwahl, N. F. Chamberlain u. R. B. Williams, J. Amer. chem. Soc. 78, 5448 [1956]; vgl. auch E. J. Corey, H. J. Burke u. W. A. Remers, ebenda 77, 4941 [1955]; E. W. Abel, M. A. Bennett u. G. Wilkinson, Proc. chem. Soc. [London] 1958, 152.

⁶²) Vgl. W. Baker u. W. D. Ollis, Quart. Rev. 11, 15 [1957].

⁶³) W. von E. Doering u. L. H. Knox, J. Amer. chem. Soc. 76, 3203 [1954], 79, 352 [1957]; W. von E. Doering u. H. Krauch, diese Ztschr. 68, 661 [1956].

in Cycloheptatrienylum-bromid (LXXXI) über. Die Salze des Cycloheptatrienylums werden auch als Tropylium-Salze bezeichnet, während nach *Dauben*⁶⁴⁾ die Bezeichnung Tropenium-Salze vorzuziehen ist.



Ganz analog liefert β -Cycloheptatrien-carbonsäure (XXXII) Carboxy-tropylium-bromid (LXXXII)⁶⁵⁾, während die Salze des basischen Tropens (LXXVII) mit starken Säuren (HX) als Hydroxy-tropylium-salze (LXXXIII) anzusehen sind¹⁾.

5. Rückverwandlung von Tropilidenen in Tropan-Derivate

Der Übergang eines Tropiliden-Derivates in ein Tropan-Derivat ist im Prinzip bereits in der ersten *Willstätterschen* Tropidin-Synthese vom Jahre 1901 verwirklicht^{3, 66)}, jedoch war dort zur Eingliederung der Stickstoff-Brücke in den Kohlenstoff-Siebenring eine langwierige Reaktionsfolge erforderlich gewesen. *C. Grundmann* und *G. Ottmann*⁶⁷⁾ konnten dagegen kürzlich zeigen, daß es bei bestimmter Substitution des Tropiliden-Rings gelingt, in einer einzigen Reaktionsstufe zum Tropan-Gerüst zu gelangen.

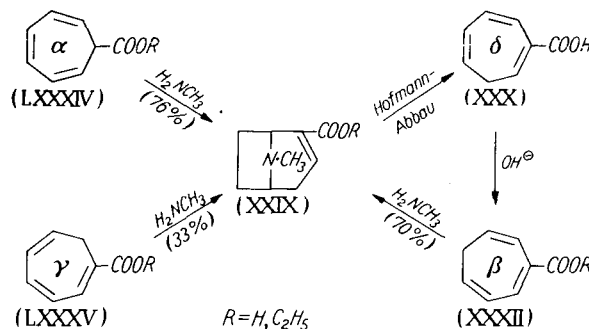
⁶⁴⁾ H. J. Dauben jun., F. A. Gadecki, K. M. Harmon u. D. L. Pearson, J. Amer. chem. Soc. 79, 4557 [1957].

⁶⁵⁾ A. W. Johnson u. M. Tišler, Chem. and Ind. 1954, 1427; A. W. Johnson, A. Langemann u. M. Tišler, J. chem. Soc. [London] 1955, 1622.

⁶⁶⁾ R. Willstätter, Liebigs Ann. Chem. 317, 267, 307 [1901]; Ber. dtsch. chem. Ges. 34, 129 [1901].

⁶⁷⁾ C. Grundmann u. G. Ottmann, Liebigs Ann. Chem. 605, 24 [1957].

Die aus Norcaradien-carbonsäure (XXXIII) zugänglichen *Buchner*-Säuren, α - (LXXXIV), β - (XXXII) und γ -Cycloheptatrien-carbonsäure (LXXXV), bzw. deren Ester, addieren zwischen 120 °C und 150 °C Methylamin unter Bildung von Ekgonidin oder dessen Estern (XXIX). Die aus Ekgonidin (XXIX) durch *Hofmann*-Abbau zugängliche δ -Cycloheptatrien-carbonsäure (XXX) wird unter diesen Reaktionsbedingungen zunächst zur β -Säure (XXXII) isomerisiert.



An der Richtigkeit der Strukturzuordnung für die isomeren Cycloheptatrien-carbonsäuren^{22, 67)} sind allerdings durch *Doering*⁶¹⁾ und durch *K. Alder*⁶⁸⁾ schwerwiegende Bedenken geäußert worden. Nach *Alder*⁶⁸⁾ besteht zwar Übereinstimmung bezüglich der Konstitution der β - (XXXII) und γ -Säure (LXXXV), jedoch sollen die Formeln für die α - (LXXXIV) und δ -Säure (XXX) vertauscht werden. Nach *Doering*⁶¹⁾ sind überhaupt nur drei der vier möglichen Säuren bekannt, und die δ -Säure stellt ein Gemisch aus α - und β -Säure dar. Ferner zieht dieser Autor auch für die Cycloheptatrien-carbonsäuren die pseudoaromatische Tropiliden-Struktur (LXXV) vor.

Das Prinzip der von *Grundmann* und *Ottmann*⁶⁷⁾ gefundenen Amin-Addition wird von diesen Strukturproblemen natürlich nicht berührt. Es ist auch nicht ersichtlich, warum alle Säuren, wenn auch in verschiedener Ausbeute, das gleiche Tropan-Derivat liefern.

Eingegangen am 12. August 1958 [A 906]

⁶⁸⁾ K. Alder, H. Jungen u. K. Rust, ebenda 602, 94 [1957].

Neuere Ergebnisse der Calebassen-Curare-Forschung

Von Prof. Dr. P. KARRER, Prof. Dr. HANS SCHMID, Dr. K. BERNAUER, Dr. F. BERLAGE und Dr. W. v. PHILIPSBORN

Chemisches Institut der Universität Zürich

Auf Anregung der Schriftleitung der „Angewandten Chemie“ geben wir im folgenden eine kurze Übersicht über unsere letzten Arbeiten, welche sich mit der Konstitution der Calebassen-Curare- und Strychnos-Rinden-Alkaloide beschäftigen.

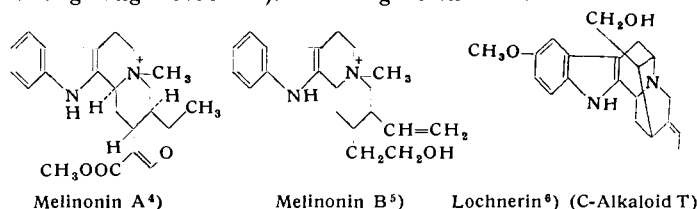
1955¹⁾ wurde in dieser Zeitschrift eine Zusammenfassung der damaligen Kenntnisse über dieses Gebiet veröffentlicht. Damals schien es noch, daß alle Calebassen-Curare-Alkaloide ca. 20 C- und 2 N-Atome in ihren Molekeln enthalten. Später aber ließ sich feststellen²⁾, daß die Calebassen-Curare-Alkaloide in zwei Gruppen aufgeteilt werden müssen: die Glieder der einen Gruppe enthalten tatsächlich 20 C- und 2 N-Atome (die Nor-Verbindungen natürlich 1 C weniger), diejenigen der zweiten Gruppe dagegen sind bimolekular, d. h. sie besitzen pro Molekel 40 C- und 4 N-Atome. Der Beweis für die Molekelgröße der letzteren ließ sich durch Darstellung von Verbindungen erbringen, die pro 40 C-Atome nur eine²⁾ oder drei³⁾ quartäre Ammoniumgruppen enthalten.

¹⁾ P. Karrer u. H. Schmid, diese Ztschr. 67, 361 [1955].

²⁾ W. v. Philipsborn, H. Schmid u. P. Karrer, Helv. chim. Acta 39, 913 [1956].

³⁾ K. Bernauer, H. Schmid u. P. Karrer, ebenda 41, 26 [1958].

Von der Gruppe der C₂₀-Alkaloide konnten einige in ihrer Konstitution ganz oder teilweise aufgeklärt werden; mehrere erwiesen sich als Indol- bzw. Indolin-Derivate mit dem Kohlenstoffgerüst des β -Carbolins (im Fluorocurin durch Umlagerung modifiziert). Hierher gehören z. B.:



⁴⁾ E. Schlittler u. J. Hohl, ebenda 35, 29 [1952].

⁵⁾ C. Vamvacas, W. v. Philipsborn, E. Schlittler, H. Schmid u. P. Karrer, ebenda 40, 1793 [1957].

⁶⁾ W. Arnold, W. v. Philipsborn, H. Schmid u. P. Karrer, ebenda 40, 705 [1957]. — Auch das entspr. quartäre Methosalz wurde isoliert (ebenda, im Druck).