

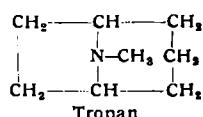
Neuere Untersuchungen von natürlichen und synthetischen Tropan-Derivaten

Von Prof. Dr. A. STOLL und Dr. E. JUCKER

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Laboratorium der Sandoz A.G., Basel

Nach einem Überblick über die stereochemischen Untersuchungen, die den Konfigurationsbeweis beim Tropin, Pseudotropin, Valeroidinalkamin (3,6-Dioxy-tropan), Scopin, Teloidin und Ecgonin geleistet haben, folgt die Beschreibung der partialsynthetischen Arbeiten, die durch Umwandlung natürlicher Tropanbasen zu neuartigen Verbindungen mit zum Teil bemerkenswerten pharmakodynamischen Eigenschaften geführt haben. Im 3. Abschnitt werden die neuesten totalsynthetischen Arbeiten beschrieben, die sich auf die Synthese des bisher unbekannten Äpfelsäure-dialdehyds und seiner O-Alkyl-derivate stützen und sich mit der Kondensation dieser reaktionsfähigen Dialdehyde mit Acetondicarbonsäure und primären Aminen zu neuartigen, vom wissenschaftlichen und praktischen Standpunkt aus interessanten Derivaten des 6-Oxy- und des 6-Alkoxytropans befassen. Im letzten Teil wird über die pharmakologische Prüfung dieser 6-Alkoxy-tropin-Derivate und ihrer quartären Salze berichtet.

Seit der Isolierung des Atropins im Jahre 1833¹⁾ sind insgesamt etwa 25 Alkaloide aufgefunden worden, die sich vom Tropan ableiten:



In den seither verflossenen 121 Jahren ist die Konstitution der meisten Tropan-Alkaloide aufgeklärt worden; viele dieser interessanten Pflanzenbasen wurden inzwischen synthetisch hergestellt. Auch in pharmakologischer Hinsicht sind die Tropanalkaloide sehr eingehend untersucht worden, so vor allem in grundlegenden Arbeiten der Forschungslaboratorien der Firma E. Merck in Darmstadt. Von den 25 natürlichen Alkaloiden haben sich etwa 5 als in der Heilkunde brauchbar erwiesen und finden, wie z. B. Atropin und Scopolamin, heute noch ausgedehnte therapeutische Anwendung.

In neuerer Zeit hat das Interesse für Naturstoffe im allgemeinen und für Tropanalkaloide im besonderen wieder stark zugenommen, so daß deren Struktur bis in ihre räumlichen Verhältnisse nun bekannt ist. Wir werden im folgenden zunächst die Ergebnisse neuerer Arbeiten zusammenfassen, die zur völligen Aufklärung der Konfiguration von Tropin und Pseudotropin, von Scopolamin, Valeroidin und von Ecgonin und Pseudoecgonin geführt haben. Im zweiten Teil dieses Referates wird eine Übersicht über die synthetischen Arbeiten auf dem Tropan-Gebiet gegeben, wobei in erster Linie Untersuchungen berücksichtigt werden, die zu Verbindungen mit interessanten pharmakologischen Eigenschaften geführt haben. Am Schluß unserer Ausführungen steht ein kurzer Abschnitt über die wichtigsten pharmakologischen Eigenschaften der erst in allerletzter Zeit totalsynthetisch zugänglichen 6-Alkoxy-tropeine und ihrer quartären Salze.

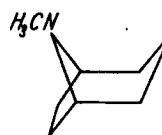
A. Stereochemische Untersuchungen

1. Tropin und Pseudotropin

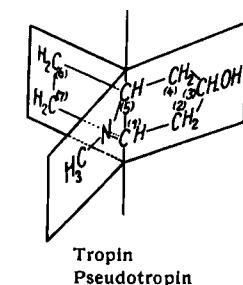
Bei der Reduktion des Tropinons entstehen je nach den angewandten Bedingungen in wechselndem Verhältnis Tropin und Pseudotropin. Man hat schon frühzeitig erkannt, daß die beiden Verbindungen stereoisomer sind. Die grundlegenden Untersuchungen Willstätters²⁾ zeigten, daß

es sich um cis-trans-Isomerie an C 3 in Bezug auf die Ebene der Stickstoff-Brücke handelt:

Mit der neuesten Entwicklung der Stereochemie des Cyclohexans mußte unsere Auffassung vom Bau des Tropan-Gerüsts insofern eine Anpassung erfahren, als dieses bicyclische 2,6-endo-Äthylen-piperidin nicht mehr einfach als ein auf drei Ebenen verteiltes Gebilde anzusehen ist, sondern daß der Piperidin-Teil als in der Sessel- oder in der Wannenform vorliegend zu betrachten ist. Unter dieser Annahme kommen für Tropan die beiden folgenden Formen in Betracht:



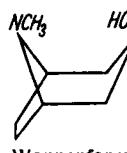
Wannenform des Tropans



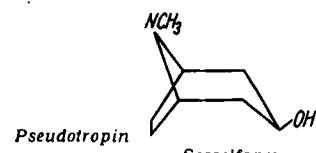
Sesselform des Tropans

Welche dieser Formen begünstigt ist, konnte mit Sicherheit nicht ermittelt werden; doch zeigen physikalisch-chemische Messungen von B. H. Zenitz und Mitarbeitern³⁾, daß beim Pseudotropin die Wannenform die wahrscheinlichere ist.

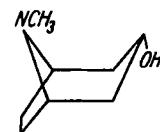
Seit 1950 sind eine Reihe von Untersuchungen unternommen worden, die sich mit der Ermittlung der absoluten Konfiguration an C 3 beschäftigten. So gelang Fodor und Mitarbeitern⁴⁾ und später E. Hardegger und H. Ott⁵⁾ der eindeutige Konfigurationsbeweis beim Tropin und Pseudotropin, wie weiter unten gezeigt wird:



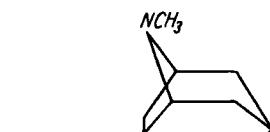
Wannenform



Sesselform



Wannenform



Sesselform

¹⁾ Mein, Liebigs Ann. Chem. 6, 67 [1833]; L. Geiger u. K. Hesse, ebenda 7, 269 [1833].

²⁾ R. Willstätter u. M. Bommer, Liebigs Ann. Chem. 422, 15 [1921]; vgl. auch M. Barrowcliff u. F. Tuttin, J. Chem. Soc. [London] 95, 1966 [1909].

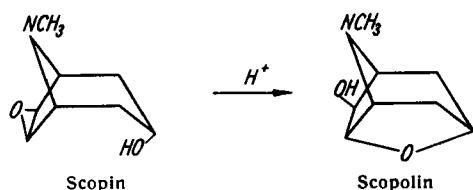
³⁾ B. L. Zenitz, C. M. Martini, M. Priznar u. F. C. Nachod, J. Amer. Chem. Soc. 74, 5564 [1952].

⁴⁾ G. Fodor u. K. Nádor, J. chem. Soc. [London] 1953, 721; vgl. auch Nature [London] 169, 462 [1952].

⁵⁾ E. Hardegger u. H. Ott, Helv. Chim. Acta 36, 1186 [1953].

O. Wolfs und O. Hromatka²²⁾ erhielten andererseits bei der Behandlung von 3,6-Dioxy-tropan mit Phosphoroxychlorid ein „Tropenoxyd“. Die Bildung eines Oxyd-Rings ist nur möglich bei α -Stellung des Hydroxyls an C 3, da andernfalls die Stickstoff-Brücke ein Hindernis wäre. Dieser Befund beweist unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Urethan-Bildung wiederum, daß die beiden Hydroxyl-Gruppen im 3,6-Dioxy-tropan auf verschiedenen Seiten des Cycloheptanringes liegen müssen.

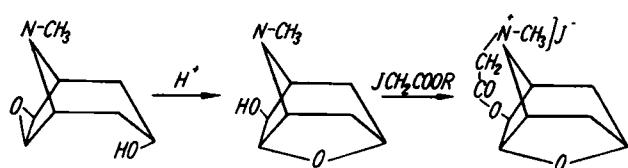
G. Fodor und O. Kovács²³⁾, denen, wie gezeigt wurde, die Herstellung des Valeroidin-Alkamins [(-)-3,6-Dioxy-tropan] aus Scopolamin gelungen ist, leiten für Scopin und für Valeroidin ebenfalls diese Konfiguration ab, da beim Übergang des Scopins in Scopolin ein Ringschluß zwischen dem Hydroxyl an C 3 und C 7 unter Aufspaltung des Oxydringes stattfindet, der nur dann möglich ist, wenn das Hydroxyl an C 3 trans-ständig zum Stickstoff angeordnet ist:



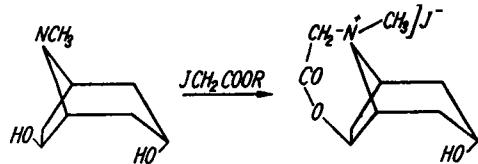
Somit ist Scopin 6,7- β -Epoxy-3 α -oxy-tropan, und das Valeroidin-Alkamin 3 α -6 β -Dioxy-tropan.

Es geht aus diesen Zusammenhängen ferner hervor, daß der Piperidin-Ring des Scopins und des Valeroidin-Alkamins in der Sesselform vorliegt, da sonst die leichte Bildung von Scopolin kaum erklärt werden könnte. Mit dieser Auffassung stehen die theoretischen Überlegungen von J. Meinwald²⁴⁾ und R. C. Cookson²⁵⁾ im Einklang.

Neuerdings gelang es Fodor und Mitarbeitern²⁶⁾, einen weiteren schönen Beweis der β -Lage des Epoxyd-Ringes im Scopin zu liefern. Wie die folgenden Formeln zeigen, wurde Scopolamin oder Scopin durch Wasserstoff-Ionen in Scopolin übergeführt und dieses mit Jodessigester behandelt, wobei das quartäre Lacton entstand, dessen Existenz nur durch cis-Lage des C 6-Hydroxyls zur Stickstoff-Brücke erklärt werden kann:

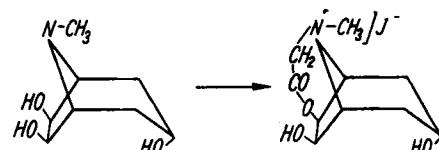


Der sterische Zusammenhang zwischen Scopin und dem Valeroidin-Alkamin wurde von Fodor und Mitarbeitern²⁶⁾ noch weiter aufgeklärt, indem sie das bei der katalytischen Reduktion des Scopins erhaltene 3,6-Dioxy-tropan ebenfalls mit Jodessigester behandelten und so zum quartären Lacton gelangten, das an C 3 noch eine freie Hydroxyl-Gruppe trägt. Auch diese Verbindung ist nur bei β -Lage des C 6-Hydroxyls existenzfähig:



3. Teloidin

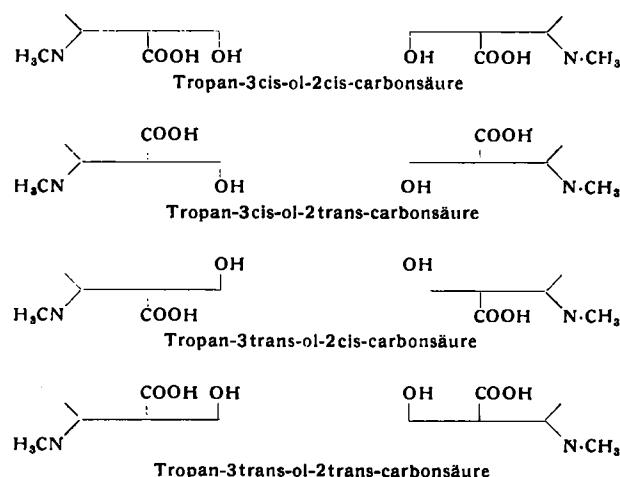
Diese interessante Umsetzung mit Jodessigester wandten Fodor und Mitarbeiter (loc. cit.) für den Konfigurationsbeweis beim Teloidin an. Es gelang ihnen, aus diesem das quartäre Lactonsalz herzustellen und so die cis-Lage des C 6-Hydroxyls zu beweisen. Da die beiden Hydroxyle an C 6 und C 7 gleichgerichtet sind (Synthese des Teloidinons aus Meso-weinsäure-dialdehyd!), geht aus diesem Befund auch die β -Konfiguration des C 7-Hydroxyls hervor. Teloidin und Pseudoteloidin unterscheiden sich somit lediglich durch Epimerie an C 3 und stehen deshalb zueinander im gleichen Verhältnis wie Tropin und Pseudotropin:



Um zu beweisen, daß bei der Bildung dieses Lactonsalzes die C 3-Hydroxyl-Gruppe nicht in Reaktion getreten war, haben Fodor und Mitarbeiter dieses Salz der Perjodsäure-Oxydation unterworfen. Selbst nach zwölfstündigem Einwirken dieser Säure trat keine Oxydation ein, wodurch der Beweis erbracht ist, daß eines der beiden Hydroxyle an C 6 bzw. C 7 nicht mehr reagieren kann. Unterwirft man nämlich Teloidinon der Oxydation mit Perjodsäure, so tritt augenblicklich Oxydation unter Verbrauch von 1 Mol Perjodsäure ein.

4. Ecgonin

Auch über die Konfiguration der Ecgonine (Tropan-3-ol-2-carbonsäuren) liegen Untersuchungen aus der letzten Zeit vor. R. Willstätter und M. Bommer²⁷⁾ haben zwar schon 1918 ihre grundlegenden Betrachtungen über „Die räumlichen Verhältnisse in der Tropan-Gruppe“ angestellt, die bis heute ihre Gültigkeit bewahrt haben. Wegen des Vorliegens von 4 asymmetrischen C-Atomen sollte man von Ecgonin 16 optisch aktive Formen (8 Racemate) erwarten. Da aber die $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ -Brücke, die C 1 mit C 5 verbindet, nur cis-ständig angebaut sein kann, reduziert sich die Anzahl der Isomeren auf die Hälfte: Ecgonin kann somit in 4 Racematen vorliegen²⁷⁾:

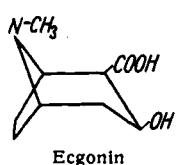


Spätere Untersuchungen von Willstätter und Mitarbeitern²⁸⁾ führten zum Schluß, das Ecgonin und Pseudoecgonin C 3-Epimere seien, doch gelang es im Verlauf der

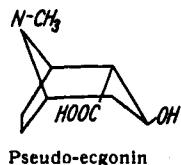
²²⁾ O. Wolfs u. O. Hromatka, Mercks Jahres-Ber. 47, 45 [1933].
²³⁾ G. Fodor u. O. Kovács, J. Chem. Soc. [London] 1953, 2341.
²⁴⁾ J. Meinwald, J. Chem. Soc. [London] 1953, 712.
²⁵⁾ R. C. Cookson, Chem. a. Ind. 1953, 337.
²⁶⁾ G. Fodor, Vortrag bei der Winterversammlung der Schweiz. Chem. Gesellschaft in Zürich, 28. 2. 1954.

²⁷⁾ R. Willstätter u. M. Bommer, Liebigs Ann. Chem. 422, 15 [1921].
²⁸⁾ R. Willstätter, O. Wolfs u. K. Mäder, ebenda 434, 111 [1923].

neuesten Untersuchungen, für diese beiden Verbindungen einen eindeutigen Konfigurationsbeweis zu erbringen^{29), 30)}.



Ecgonin

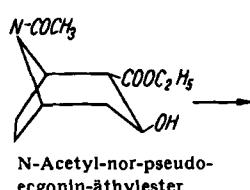


Pseudo-ecgonin

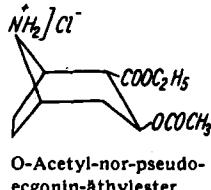
Wir können im Rahmen dieser Übersicht nicht auf alle Einzelheiten des Konfigurationsbeweises eintreten; es werden deshalb in erster Linie die Grundreaktionen skizziert, die zur Aufstellung der obigen Ecgonin- bzw. Pseudo-ecgonin-Formel geführt haben.

Der Konfigurationsbeweis mußte sich mit zwei Fragen beschäftigen: 1.) mit der räumlichen Lage des C 3-Hydroxyls und der C 2-Carboxyl-Gruppe, 2.) mit der relativen Lage dieser beiden Substituenten zueinander. Natürlich sind diese Fragen miteinander verknüpft, und die Beantwortung der einen läßt auch Schlüsse für die andere zu.

G. Fodor und O. Kovács²⁹⁾ haben gezeigt, daß N-Acetyl-nor-pseudoecgonin-äthylester bei der Behandlung mit Salzsäure in Dioxan in das Hydrochlorid des O-Acetyl-nor-pseudoecgonin-äthylesters²⁹⁾ übergeht, womit die cis-Lage der C 3-Hydroxyl-Gruppe zur Stickstoff-Brücke beim Pseudoecgonin bewiesen wird:

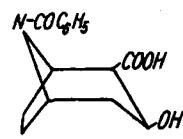
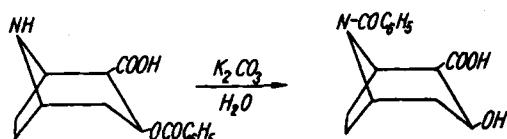


N-Acetyl-nor-pseudoecgonin-äthylester

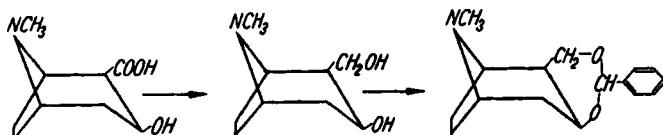


O-Acetyl-nor-pseudoecgonin-äthylester

St. P. Findlay³¹⁾ gelang dann die Überführung des O-Benzoyl-nor-ecgonins in N-Benzoyl-nor-ecgonin durch Behandlung mit wässriger Pottaschelösung, woraus der Autor als erster auf die cis-Lage der C 3-Hydroxyl-Gruppe zur Stickstoff-Brücke schloß:



Der einwandfreie Beweis für die cis-Lage der C 3-Hydroxyl-Gruppe zum C 2-Carboxyl beim Ecgonin wurde von Fodor und Kovács³²⁾ durch die Herstellung eines Benzyliden-acetals aus Ecgoninol, das durch Reduktion von Ecgonin mit $LiAlH_4$ erhalten wurde³³⁾, erbracht. Aus diesem Befund kann zugleich geschlossen werden, daß beim Ecgonin die C 2-Carboxyl-Gruppe zur Stickstoff-Brücke β-ständig angeordnet ist.



²⁹⁾ G. Fodor u. O. Kovács, J. Chem. Soc. [London] 1953, 724; Nature [London] 170, 278 [1952]; in diesen Publikationen wird noch die Willstättersche Ansicht der C 3-Epimerie beim Ecgonin und Pseudo-ecgonin vertreten.

³⁰⁾ G. Fodor, Vortrag bei der Winterversammlung der Schweiz. Chem. Ges. in Zürich, 28. 2. 1954.

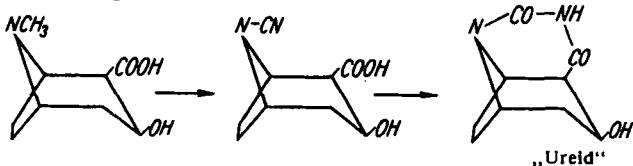
³¹⁾ St. P. Findlay, J. Amer. Chem. Soc. 75, 4624 [1953].

³²⁾ G. Fodor u. O. Kovács, J. Chem. Soc. [London] 1953, 724.

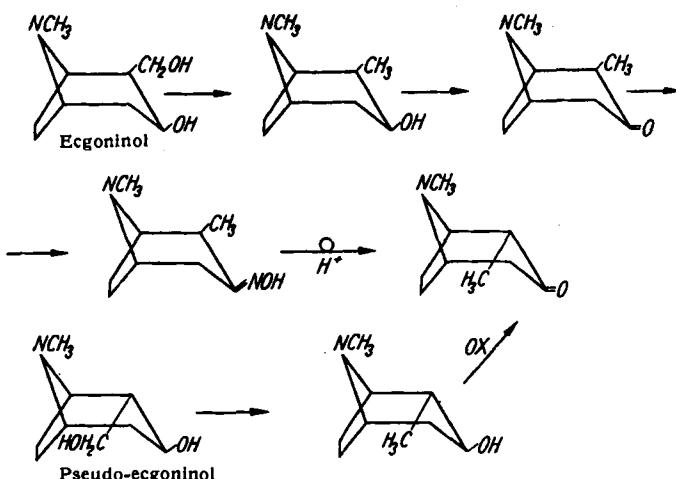
³³⁾ K. W. Rosenmund u. F. Zymalkowski, Chem. Ber. 85, 152 [1952].

Beim Pseudo-ecgoninol verlief diese Reaktion negativ; die Bildung des Benzyliden-acetals konnte nicht erreicht werden.

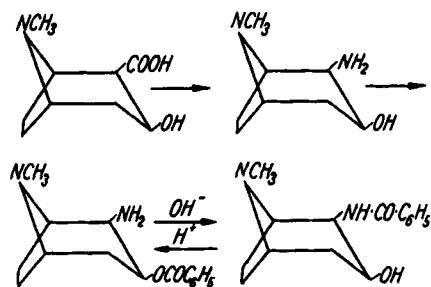
Die cis-Lage der Carboxyl-Gruppe des Ecgonins zum Stickstoff konnte aber auch direkt bewiesen werden. Fodor und Mitarbeiter³⁴⁾ führten zu diesem Zweck Ecgonin über die entsprechende N-Cyan-Verbindung in das „Ureid“ über, was nur bei cis-Lage des C 2-Carboxyls zum Stickstoff möglich ist:



Der interessanteste Beweis der C 2-Epimerie gelang Fodor (loc. cit.) auf folgende Weise: Bei der Reduktion des Ecgoninols bzw. des Pseudoecgoninols über die Chlor-methyl-Derivate entstehen die beiden entsprechenden epimeren 2-Methyl-tropanole. Die Oxydation des der Ecgoninreihe zugehörigen 2-Methyl-tropanols führte zu einem 2-Methyl-tropanon, das über das Oxim zum an C 2 epimeren Keton umgelagert werden kann. Dieses ist aber auch durch direkte Oxydation des 2-Methyl-tropanols aus Pseudo-ecgonin mit Chromsäure zugänglich, woraus wiederum auf die Epimerie an C 2 geschlossen werden kann:



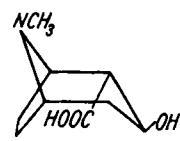
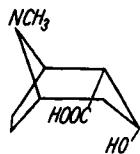
Eine weitere Stütze für gleiche räumliche Anordnung des C 3-Hydroxyls und der C 2-Carboxyl-Gruppe in Bezug auf die Stickstoff-Brücke beim Ecgonin ist in Versuchen von Fodor und Kovács³⁵⁾ zu erblicken, bei denen sie Ecgonin mit Hilfe des Curtisschen Abbaus zur entsprechenden 2-Amino-Verbindung überführten und zeigten, daß ihr O-Benzoyl-Derivat unter der Einwirkung von Hydroxyl-Ionen das entsprechende N-Benzooat liefert, das durch Wasserstoff-Ionen wiederum in die O-Benzoyl-Verbindung übergeführt werden kann; beim Pseudo-ecgonin gelang diese Überführung nicht:



³⁴⁾ G. Fodor, Vortrag vor der Schweiz. Chem. Ges. am 28. 2. 1954.

³⁵⁾ G. Fodor u. O. Kovács, J. Chem. Soc. [London] 1953, 724.

Neben Ecgonin und Pseudo-ecgonin sind theoretisch noch 2 racemische „Ecgonine“ möglich. Aus den obigen Ausführungen kann geschlossen werden, daß sie sich durch Epimerie an C 3 voneinander unterscheiden müssen. Für die beiden Verbindungen kommen somit die folgenden Formeln in Betracht:



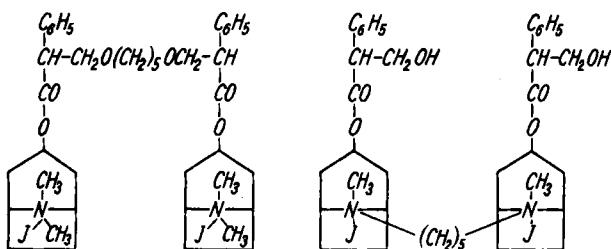
wobei die Zuordnung der einen zum 3. Willstätterschen Racemat noch zu erfolgen hat. Es wird Aufgabe künftiger Untersuchungen sein, das bisher unbekannte 4. Racemat herzustellen.

B. Synthesen in der Tropanreihe

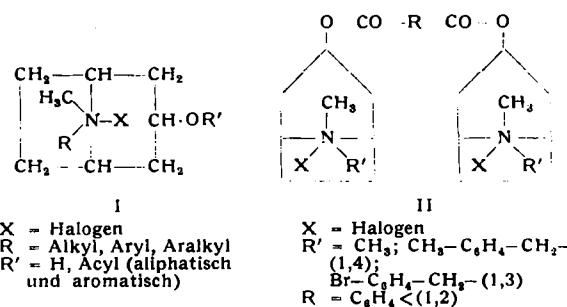
1. Umwandlungsprodukte aus natürlichen Basen

Es ist bereits angedeutet worden, daß in den letzten Jahrzehnten, wahrscheinlich angeregt durch die großen Erfolge auf den Gebieten der Vitamine, Hormone und Antibiotika, eine starke Intensivierung der Erforschung von Naturstoffen in extraktiver und in synthetischer Richtung zu spüren ist. Bei den Tropan-Derivaten ist diese Tendenz ganz besonders augenfällig. Es sind in den letzten Jahren weit über hundert Umwandlungsprodukte des Tropins oder Pseudotropins und in neuester Zeit auch ebensoviiele Tropan-Derivate totalsynthetisch hergestellt worden. Diese Arbeiten dienten in erster Linie zur Schaffung synthetischer Heilmittel. Sie bieten aber zugleich die Möglichkeit, den Feinbau an zahlreichen Beispielen dieser wichtigen Körperklasse zu studieren und so zu interessanten Erkenntnissen über Zusammenhänge zwischen Konstitution, physikalischen Eigenschaften und pharmakodynamischen Wirkungen zu gelangen. Eine Aufzählung sämtlicher Umwandlungsprodukte des Tropans, die auf die natürlichen Basen zurückgehen, würde weit über den Rahmen dieses Aufsatzes hinausgehen. Wir verweisen diesbezüglich auf die ausgezeichnete Übersicht im Werk von Manske und Holmes³⁶⁾ und beschränken uns in diesem Aufsatz auf Umwandlungsprodukte, die seit dem Erscheinen des genannten Bandes entstanden sind, und bei denen wenigstens teilweise interessante physiologische Eigenschaften zu erwarten sind.

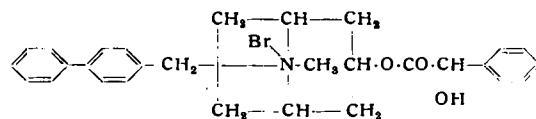
Unter den Umwandlungsprodukten des Tropans, die noch in Anlehnung an die natürlichen Basen hergestellt wurden, sind einmal die von Kimura, Unna und Pfeiffer³⁷⁾ hergestellten quartären „Diatropine“ von Interesse:



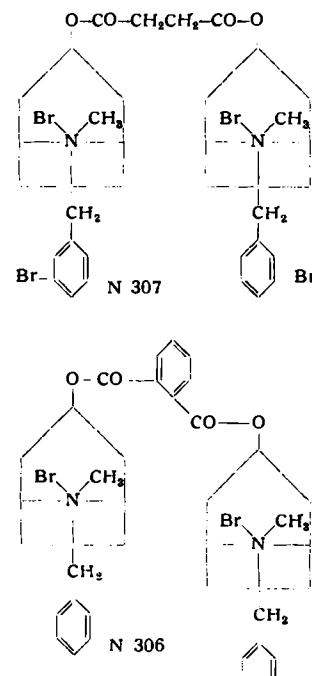
In der Folgezeit haben Nádor und Gyermek³⁸⁾ versucht, die Zusammenhänge zwischen Konstitution und ganglienblockierender Wirkung einerseits und curare-artiger Wirkung andererseits verschiedener quartärer Atropin-Derivate zu ermitteln. Zu diesem Zweck haben sie quartäre N-Aralkyl-tropeine von der Formel I³⁸⁾ und quartäre Tropin-dicarbonsäureester entsprechend der Formel II³⁹⁾ aufgebaut:



Die quartären Aralkyl-tropeine (I) übertreffen in ihrer ganglienblockierenden Wirkung das Tetra-äthylammoniumbromid bis um das vierzigfache. Die aktivste Substanz dieser Reihe ist der mit Diphenyl-methylbromid quartärsierte Tropin-mandelsäureester:



Einige der Verbindungen von der allgemeinen Formel II, z. B. die Verbindung N 307, besitzen eine Curare-Wirkung, die diejenige des D-Tubocuramins um das 2,5fache übertrifft; die Verbindung N 306 zeigt sogar die fünffache Wirkung.



Auf der Suche nach wirksamen und gut verträglichen Spasmolytika untersuchte E. Nyman⁴⁰⁾ eine Anzahl von Tropan-Derivaten und fand in Scopolamin-methylbromid eine physiologisch hochaktive Substanz, die auf die Darmmuskulatur etwa 5-6 mal stärker wirkt als Atropin. Die Verbindung hat namentlich in den Vereinig-

³⁶⁾ R. H. F. Manske u. H. L. Holmes: The Alkaloids (Chemistry and Physiology), Bd. I, Academic Press Inc., Publishers, New York, 1950.

³⁷⁾ K. K. Kimura, K. Unna u. C. C. Pfeiffer, J. Pharmacol. Exper. Therap. 95, 149 [1949]; Chem. Abstr. 43, 3929b [1949].

³⁸⁾ K. Nádor u. L. Gyermek, Acta Chim. Hung. 3, 323 [1953].

³⁹⁾ K. Nádor u. L. Gyermek, ebenda 2, 369 [1952].

⁴⁰⁾ E. Nyman, Acta Physiol. Scand. 1942, Suppl. 10.

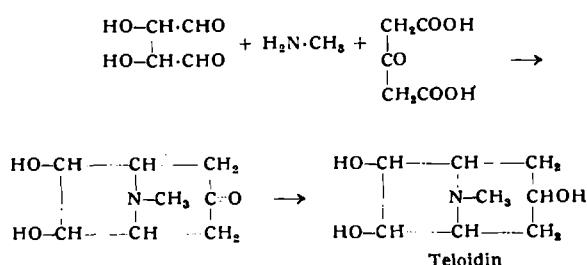
ten Staaten zur Behandlung von Ulcusschmerzen, Spasmen und Nieren-Gallenweg-Koliken Anwendung gefunden. In der Folgezeit hat man dann versucht, ähnliche Präparate mit geringerer Toxizität zu schaffen, was den Chemikern der *Boehringer*-Laboratorien in Ingelheim durch Ersatz des Methylbromids durch Butylbromid trefflich gelungen ist. Das so erhaltene Scopolamin-butylbromid hat sich als verträgliches und sehr wirksames Spasmolytikum von geringer Toxizität erwiesen^{11).}

Vor kurzem beschrieben ferner *E. Merck* und Mitarbeiter⁴²⁾ quartäre Salze des Belladonnins, die eine curare-ähnliche Wirkung besitzen sollen.

2. Totalsynthetische Tropan-Derivate

Während die bisher besprochenen Tropan-Derivate durch Abwandlung natürlicher Alkaloide erhalten worden sind, werden im Folgenden neuartige Verbindungen mit Tropan-Gerüst beschrieben, die durch Totalsynthese hergestellt wurden, und die mannigfaltige Perspektiven sowohl in wissenschaftlicher als auch praktischer Hinsicht eröffnen. Die Synthese solcher Verbindungen wurde erst ermöglicht, als reaktionsfähige Ausgangsmaterialien, wie z. B. der Äpfelsäure-dialdehyd⁴³⁾ und der O-Alkyl-äpfelsäure-dialdehyd⁴⁴⁾ zur Verfügung standen.

Nachdem *Cl. Schöpf*⁴⁵⁾ die Synthese eines Alkaloids bzw. eines nahe verwandten Ausgangsmaterials unter zellmöglichen Bedingungen erstmalig gelungen war, konnte er einige Jahre später (1946) die Synthese eines Hydroxylhaltigen Tropan-Derivates unter physiologischen Bedingungen ausführen, indem er gemeinsam mit *W. Arnold*⁴⁶⁾ aus Mesoweinsäuredialdehyd, Methylamin und Acetondicarbonsäure das Teloidinon herstellte und dieses durch katalytische Reduktion in Teloidin überführte, das sich mit dem Alkamin des Meteloidins als identisch erwies:



Teloidin und sein 3-Tiglinsäureester, das Meteloidin, fanden bis heute keine praktische Anwendung, und dennoch leitete diese Arbeit einen wichtigen neuen Zeitabschnitt bei der Synthese von Tropan-Derivaten ein, zeigte sie doch, daß auch Oxydialdehyde die Kondensation oben erwähnter Art eingehen können. Basierend auf dieser Erkenntnis haben dann *Stoll, Jucker und Mitarbeiter*^{43, 44} Untersuchungen über Mono-oxy-dialdehyde und ihre Derivate aufgenommen und in der Folgezeit den bis dahin unbekannten Äpfelsäure-dialdehyd und eine Anzahl seiner O-Alkyl-Derivate hergestellt, die seither mit Erfolg als Grundsubstanzen zur Herstellung von 6-Oxy- bzw. 6-Alkoxy-tropinen verwendet werden.

⁴¹⁾ H. Wick, Arch. Exper. Path. Pharmakol. 213, 485 [1951].

43) E. Merck, R. Hotovy, E. Jacobi u. W. Küssner, D.P.-Anm. M. 12977 (12p) v. 15. 2. 1952.

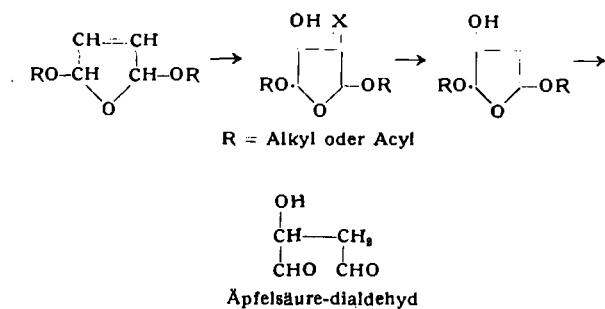
⁴⁵) A. Stoll u. E. Jucker, Schweiz. Pat. 285417 (mit Verschluß-Zusatzpatt.), eingereicht am 2. 12. 1949; A. Stoll, B. Becker u. E. Jucker, Helv. Chim. Acta 35, 1263 [1952].

44) A. Stoll, A. Lindenmann u. E. Jucker, Helv. Chim. Acta 36, 1500 [1953].
 45) Cf. Schöpf u. G. Lehmann, Liebigs Ann. Chem. 518, 1 [1935].

45) Cl. Schöpf u. G. Lenmann, Liebigs Ann. Chem. 576, 1 [1955].
 46) Cl. Schöpf u. W. Arnold, ebenda 558, 109 [1946].

3. Äpfelsäuredialdehyd und 6-Oxy-tropane

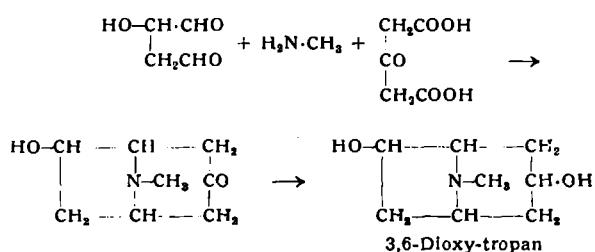
Die Synthese des Äpfelsäure-dialdehyds⁴⁷⁾ gelang nach dem folgenden Schema:



Als Ausgangsmaterial diente Furan, das in 2,5-Dialkoxy- oder 2,5-Diacyloxy-dihydrofuranen übergeführt wurde⁴⁸). Die nächste Stufe der Synthese führt zu 2,5-Dialkoxy- bzw. 2,5-Diacyloxy-3-oxy-4-halogen-tetrahydrofuranen⁴⁹), die bei der Verseifung Oxy-halogen-succindialdehyd, bei reduktiver Halogen-Abspaltung jedoch die entsprechenden 2,5-disubstituierten 3-Oxy-tetrahydrofuranen liefern. Diese ergeben bei der Hydrolyse den Äpfelsäure-dialdehyd⁴⁷).

Wie erwartet, stellt der Äpfelsäure-dialdehyd eine außerdentlich reaktionsfähige und deshalb auch unbeständige Verbindung dar, die noch nicht rein gefaßt, sondern bisher nur als bis-p-Nitrophenyl-hydrazon charakterisiert werden konnte. Hingegen ist es für die Weiterverarbeitung nicht nötig, den Äpfelsäure-dialdehyd in Substanz zu isolieren, da seine Umsetzungen stets in Form der schwach sauren, wässerigen Lösung, wie sie bei der Hydrolyse der Furan-Produkte anfällt, möglich sind.

Der Äpfelsäure-dialdehyd ließ sich ohne weiteres mit Methylamin und Acetondicarbonsäure zum bis dahin unbekannten 6-Oxy-tropinon kondensieren, das bei der katalytischen Hydrierung racemisches 3,6-Dioxy-tropan ergab⁴⁷⁾:



Das racemische 6-Oxy-tropinon ließ sich über das 3-Brom-[D-campher]-7-sulfonsaure Salz in die optisch einheitlichen Formen aufteilen. Von den mit Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel reduzierten Verbindungen erwies sich ein (-)-3,6-Dioxy-tropan mit dem Alkamin des Valeroidins wie oben erwähnt als identisch.

Kurz nach der Veröffentlichung dieser Untersuchungen erschien eine Arbeit von *J. C. Sheehan* und *B. M. Bloom*⁵⁰), worin ausgehend von 2,5-Dimethoxy-2,5-dihydrofuran das entsprechende 3,4-Chlorhydrin⁵¹) hergestellt wurde, das durch Überführung in das Epoxid, Reduktion mit

⁴⁷⁾ A. Stoll, B. Becker u. E. Jucker, Helv. Chim. Acta 35, 1263 [1952].

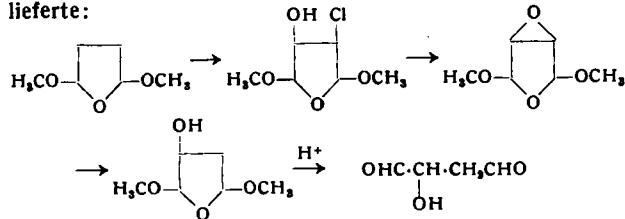
48) N. Clauson-Kaas, Acta Chem. Scand. 1, 379 [1947].

⁵⁰) J. C. Sheehan u. B. M. Bloom, J. Amer. Chem. Soc. 74, 3825

11. A. Stell u. E. Lucker, Schweiz. Pat. 283417 (m. versch. Zus.).

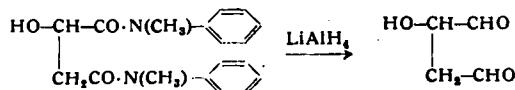
⁶¹⁾ A. Stoll u. E. Jucker, Schweiz. Pat. 283417 (m. versch. Zus.-Patt.), einger. am 2. 12. 1949; vgl. auch A. Stoll, B. Becker u. E. Jucker, Helv. Chim. Acta 35, 1263 [1952] u. A. Stoll, E. Jucker u. A. Lindenmann, Helv. Chim. Acta 37, 495 [1954].

Lithiumaluminiumhydrid und Hydrolyse des 2,5-Dimethoxy-3-oxy-tetrahydrofurans ebenfalls Äpfelsäure-dialdehyd lieferte:



Dieser wurde von den amerikanischen Autoren unter den Bedingungen, wie sie *Stoll, Becker und Jucker* (loc. cit.) angaben, mit Methylamin und Acetondicarbonsäure ebenfalls zu racemischem 6-Oxy-tropinon kondensiert.

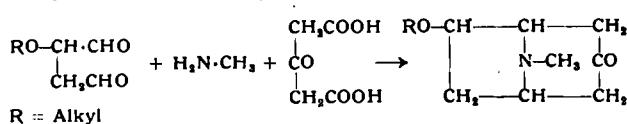
Eine weitere interessante Synthese des Äpfelsäure-dialdehyds gelang *F. Weygand* und *G. Eberhard*⁵²⁾, die Äpfelsäure-di-N-methylanilid mit Lithiumaluminiumhydrid reduzierten, wobei nach dem folgenden Schema Äpfelsäure-dialdehyd in guter Ausbeute entstand:



4. O-Alkyl-äpfelsäure-dialdehyde

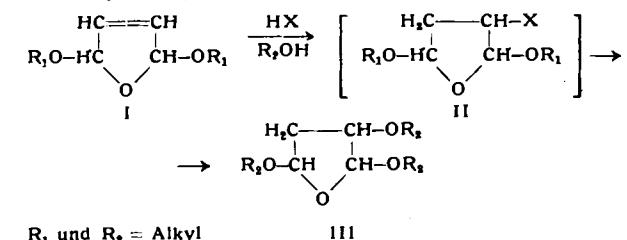
Der Äpfelsäure-dialdehyd bzw. seine Alkyläther bildeten ein wertvolles Ausgangsmaterial für die Herstellung von 6-Alkyläthern des 6-Oxy-tropins, deren Ester eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Scopolamin aufweisen, und von denen daher erwartet werden konnte, daß sie sich auch in ihrer pharmakodynamischen Wirkung dem natürlichen Alkaloid nähern würden.

Da Versuche zur Alkylierung von 6-Oxy-tropinon nicht zum Ziel führten, sind die O-Alkyl-äpfelsäure-dialdehyde hergestellt und diese für die übliche Kondensation zu den entsprechenden 6-Alkoxy-tropinonen verwendet worden:



Es war vorauszusehen, daß der freie Äpfelsäure-dialdehyd wegen seiner Reaktionsfähigkeit und Unbeständigkeit kaum alkyliert werden könnte. So wurde denn die Alkyl-Gruppe bereits in der Furan-Vorstufe eingeführt⁵³⁾, wobei mehrere Varianten zur Herstellung dieser 2,3,5-Trialkoxy-tetrahydrofurane zur Anwendung kamen:

1. Variante: 2,5-Dialkoxy-2,5-dihydrofuran (I)⁵⁴⁾ wird in einem aliphatischen Alkohol R_1OH ($\text{R} = \text{Alkyl}$) mit Halogenwasserstoff behandelt, wobei intermedial II gebildet wird, das sogleich mit dem als Lösungsmittel verwendeten Alkohol unter Bildung von III reagiert. Dabei werden auch die ursprünglich vorhandenen 2,5-Alkyle ersetzt, wenn R_1 und R_2 verschieden sind. So erhält man z. B. aus 2,5-Diäthoxy-dihydrofuran beim Einleiten von Bromwasserstoff in methanolischer Lösung das 2,3,5-Trimethoxy-tetrahydrofuran.



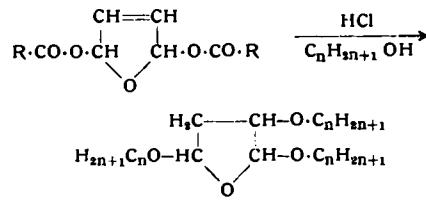
R_1 und $\text{R}_2 = \text{Alkyl}$

⁵²⁾ *F. Weygand* u. *G. Eberhard*, diese Ztschr. 64, 458 [1952].

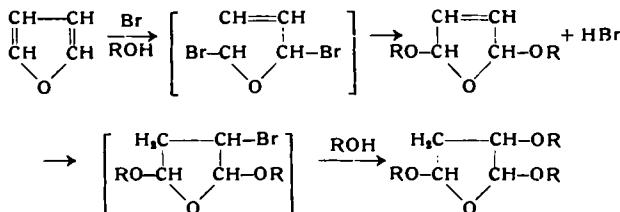
⁵³⁾ *A. Stoll, A. Lindenmann* u. *E. Jucker*, Helv. Chim. Acta 36, 1500 [1953].

⁵⁴⁾ *J. Fakstorp, D. Raleigh* u. *L. E. Schniepp*, J. Amer. Chem. Soc. 72, 869 [1950]; vgl. auch *N. Clauson-Kaas*, Acta Chem. Scand. 1, 379 [1947].

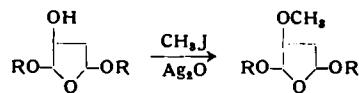
2. Variante: 2,5-Diacyloxy-2,5-dihydrofuran⁵⁵⁾ wird in absolut alkoholischer Salzsäure gelöst, wobei die beiden Acyloxy-Reste gegen die Alkoxy-Reste ausgetauscht werden und in Stellung 3 eine dritte Alkoxy-Gruppe eintritt:



3. Variante: Es ist auch möglich, direkt von Furan ausgehend die 2,3,5-Trialkoxy-tetrahydrofurane herzustellen, indem man Furan im betreffenden Alkohol löst und unter Kühlung bei Abwesenheit von Halogenwasserstoff-bindenden Mitteln mit Halogen, z. B. mit Brom, behandelt:



4. Variante: 2,5-Dimethoxy-3-oxy-tetrahydrofuran, das einerseits bei der katalytischen Reduktion von 2,5-Dimethoxy-3-oxy-4-halogen-tetrahydrofuran, andererseits aus dem 2,5-Dimethoxy-3,4-epoxy-tetrahydrofuran gewonnen werden kann, wird mit Methyljodid und Silberoxyd in das 2,3,5-Trimethoxy-tetrahydrofuran übergeführt:



Die nach den genannten Methoden hergestellten 2,3,5-Trialkoxy-tetrahydrofurane sind wasserhelle, im Vakuum unzersetzt destillierbare Öle (siehe Tabelle 1), die bei der sauren Hydrolyse die entsprechenden O-Alkyl-äpfelsäure-dialdehyde liefern.

Verbindung	Bruttoformel	Mol.-Gew.	Kp. °C
2,3,5-Trimethoxy-tetrahydrofuran	$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_4$	162,18	77– 80°/14 mm Hg
2,3,5-Triäthoxy-tetrahydrofuran	$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_4$	204,26	95°/15 mm Hg
2,3,5-Tripropoxy-tetrahydrofuran	$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_4$	246,34	109–112°/12 mm Hg
2,3,5-Trisopropoxy-tetrahydrofuran	$\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_4$	246,34	104–105°/14 mm Hg

Tabelle 1⁵⁶⁾
2,3,5-Trialkoxy-tetrahydrofurane

Bis-4-nitrophenylhydrazone von	Brutto-Formel	Mol.-Gew.	Fp. °C
O-Methyl-äpfelsäure-dialdehyd	$\text{C}_1\text{H}_{15}\text{O}_5\text{N}_6$	386,36	161–163°
O-Äthyl-äpfelsäure-dialdehyd	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}_6$	400,39	134–136°
O-Propyl-äpfelsäure-dialdehyd	$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{N}_6$	414,42	136–138°
O-Isopropyl-äpfelsäure-dialdehyd	$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{N}_6$	414,42	134–135°

Tabelle 2⁵⁷⁾
Bis-4-nitrophenylhydrazone von O-Alkyl-äpfelsäure-dialdehyden

⁵⁵⁾ *N. Clauson-Kaas*, Det Kgl. Danske Videnskabernes Selskab, Mat. fys. Medd. 24, Nr. 6 [1947].

⁵⁶⁾ *A. Stoll, A. Lindenmann* u. *E. Jucker*, Helv. Chim. Acta 36, 1500 [1953].

5. 6-Alkoxy-tropane

Diese O-Alkyl-äpfelsäuredialdehyde lassen sich mit aliphatischen Aminen (z. B. Methylamin, Äthylamin, Propylamin und Butylamin), oder mit aliphatischen Amino-alkoholen (z. B. Amino-äthanol, Amino-propanol und Amino-butanol) und Acetondicarbonsäure kondensieren. Es ist auf diese Weise möglich geworden, eine große Zahl von am Stickstoff durch Alkyl bzw. Oxy-alkyl substituierten 6-Alkoxy-tropinonen herzustellen; ein Teil davon ist in der Tabelle 3 aufgeführt.

Verbindung	Brutto-Formel	Mol.-Gew.	Fp. °C
6-Methoxy-tropinon	C ₉ H ₁₃ O ₂ N	169,22	85-100°/0,005 mm gelbes Öl
6-Äthoxy-tropinon	C ₁₀ H ₁₅ O ₂ N	183,24	83-93°/0,05 mm gelbes Öl
6-Isopropoxy-tropinon	C ₁₁ H ₁₆ O ₂ N	197,27	68-79°/0,05 mm gelbes Öl
N-Äthyl-6-methoxy-nortropinon	C ₁₀ H ₁₅ O ₂ N	183,24	75-82°/0,0005 mm
N-Propyl-6-methoxy-nortropinon	C ₁₁ H ₁₇ O ₂ N	197,27	105-115°/1,5 mm; 97-101°/0,001 mm gelbliches Öl
N-Butyl-6-methoxy-nortropinon	C ₁₂ H ₁₉ O ₂ N	211,30	104-115°/1 mm gelbliches Öl
N-Oxyäthyl-6-methoxy-nortropinon	C ₁₀ H ₁₇ O ₃ N	199,24	145-150°/0,002 mm; 130-135°/0,002 mm (i. Kugelrohr) gelbes Öl
N-Oxybutyl-6-methoxy-nortropinon	C ₁₂ H ₂₁ O ₃ N	227,30	145-154°/0,004 mm; 124-127°/0,06 mm (i. Kugelrohr) gelb-oranges Öl
N-Butyl-6-äthoxy-nortropinon	C ₁₃ H ₂₃ O ₂ N	225,32	108-114°/1 mm gelbliches Öl

Tabelle 3⁵⁷⁾
6-Alkoxy-tropinone

Es war aus den Untersuchungen von *L. C. Keagle* und *W. H. Hartung*⁵⁸⁾ bekannt, daß Benzylamin mit Succindialdehyd und Acetondicarbonsäure zum N-Benzyl-nortropinon kondensiert werden kann. Auf dieser Synthese fußend sind nun in allerletzter Zeit aromatische und auch heterocyclische primäre Amine sowohl mit Succindialdehyd als auch mit O-Alkyl-äpfelsäuredialdehyden und Acetondicarbonsäure kondensiert worden, wobei man zu den Verbindungen der Tabelle 4 gelangte.

Verbindung	Brutto-Formel	Mol.-Gew.	Sdp.	Fp. °C (krist. aus)
N-(2-Thiazolyl)-nortropinon	C ₁₀ H ₁₂ ON ₂ S	208,28		23° Blättchen (Methanol)
N-(2-Pyridyl)-nortropinon	C ₁₁ H ₁₄ ON ₂	202,25	144-155°/0,01 mm	71-72°
N-(2-Thiazolyl)-6-äthoxy-nortropinon-pikrat	C ₁₈ H ₁₈ O ₆ N ₄ S	481,43		110-111° (C ₂ H ₅ OH)
N-(2-Thiazolyl)-6-methoxy-nortropinon-pikrat	C ₁₇ H ₁₇ O ₆ N ₄ S	467,41		103-104° (C ₂ H ₅ OH)
N-Benzyl-6-methoxy-nortropinon	C ₁₈ H ₁₉ O ₂ N	245,31	149-155°/0,001 mm	
N-Benzyl-6-äthoxy-nortropinon	C ₁₈ H ₂₁ O ₂ N	259,34	124-130°/0,002 mm	

Tabelle 4⁵⁹⁾

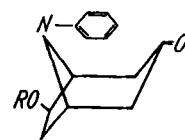
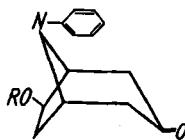
Am Stickstoffatom aromatisch bzw. heterocyclisch substituierte 6-Alkoxy-tropinone

⁵⁷⁾ A. Stoll, E. Jucker u. A. Lindenmann, Helv. Chim. Acta 37, 495 [1954].

⁵⁸⁾ L. C. Keagle u. W. H. Hartung, J. Amer. chem. Soc. 68, 1608 [1946].

⁵⁹⁾ A. Stoll, E. Jucker u. A. Lindenmann, Helv. Chim. Acta 37, 649 [1954].

Namentlich die 6-Alkoxy-tropinon-Derivate dieser Reihe stellen interessante Verbindungen dar. Sie können theoretisch sowohl in der Sessel- wie in der Wannenform auftreten:



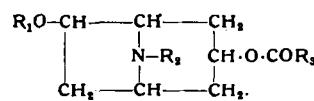
Die Anwesenheit der 6-Alkoxy-Gruppe bedingt schon bei den Tropinonen 2 diastereomere Racemate. Es wird die Aufgabe eingehender Untersuchungen sein, die sterischen Verhältnisse bei diesen Verbindungen zu klären.

Die 6-Alkoxy-tropinone mit aliphatischen, oxy-aliphatischen, aromatischen und heterocyclischen Substituenten am Stickstoffatom haben zunächst einmal als Ausgangsmaterialien für weitere Synthesen, nämlich für die Herstellung der entsprechenden „Tropine“ gedient. Sie sind in erster Stufe durch katalytische Hydrierung oder durch Reduktion mit Alkalimetall und Alkohol in die entsprechenden „Tropine“ bzw. „Pseudotropine“ übergeführt worden, von denen eine größere Anzahl in der Tabelle 5 zusammengefaßt sind.

Verbindung	Brutto-formel	Mol.-Gew.	Kp. °C
6-Methoxy-tropin	C ₉ H ₁₇ O ₂ N	171,23	100-105°/0,06 mm farbl. Öl
6-Methoxy-pseudo-tropin	C ₉ H ₁₇ O ₂ N	171,23	102-107°/0,06 mm farbl. Öl
6-Äthoxy-tropin	C ₁₀ H ₁₉ O ₂ N	185,26	103-106°/0,7 mm (i. Kugelrohr)
6-Äthoxy-pseudo-tropin	C ₁₀ H ₁₉ O ₂ N	185,26	110-114°/0,075 mm (i. Kugelrohr)
6-Isopropoxy-tropin	C ₁₁ H ₂₁ O ₂ N	199,29	122-126°/0,75 mm farbl. Öl
N-Äthyl-6-methoxy-nortropin	C ₁₀ H ₁₉ O ₂ N	185,26	93-98°/0,07 mm (i. Kugelrohr)
N-Propyl-6-methoxy-nortropin	C ₁₁ H ₂₁ O ₂ N	199,29	85-92°/0,07 mm (i. Kugelrohr)
N-Butyl-6-methoxy-nortropin	C ₁₂ H ₂₃ O ₂ N	213,31	102-106°/0,4 mm farbl. Öl
N-Butyl-6-äthoxy-nortropin	C ₁₃ H ₂₅ O ₂ N	227,34	100-108°/0,005 mm farbl. Öl
N-Oxyäthyl-6-methoxy-nortropin	C ₁₀ H ₁₉ O ₃ N	201,26	130-135°/0,004 mm (i. Kugelrohr)
N-Oxybutyl-6-methoxy-nortropin	C ₁₂ H ₂₃ O ₃ N	229,31	130-135°/0,04 mm (i. Kugelrohr)
N-Benzyl-6-äthoxy-nortropin	C ₁₆ H ₂₅ O ₂ N	261,35	128-132°/0,06 mm (i. Kugelrohr)

Tabelle 5⁶⁰⁾
6-Alkoxy-tropine

Die Veresterung dieser „Tropine“ bzw. „Pseudotropine“ mit verschiedenen aromatischen oder hydroaromatischen Säuren führt zu Tropeinen der allgemeinen Formel:



R_1 = Alkyl
 R_2 = Alkyl, Oxy-alkyl, Aralkyl, heterocyclischer Rest

R_3 Aromatischer, hydroaromatischer Rest

⁶⁰⁾ A. Stoll, E. Jucker u. A. Lindenmann, Helv. Chim. Acta 37, 495, 649 [1954].

von denen die Tabelle 6 eine Anzahl Repräsentanten enthält.

Verbindung	Bruttoformel	Mol.-Gew.	Fp. °C (krist. aus)
6-Methoxy-tropin-benzilsäureester	C ₁₈ H ₂₇ O ₄ N	381,45	99–101° Nadeln Benzol/Petroläther
6-Methoxy-tropin-benzoësäureester	C ₁₆ H ₂₁ O ₃ N	275,34	
6-Methoxy-tropin-veratrum-säureester	C ₁₈ H ₂₅ O ₅ N	335,39	96–98° Platten Benzol/Petroläther
6-Methoxy-tropin-mandel-säureester (6-Methoxy-homotropin)	C ₁₇ H ₂₃ O ₄ N	305,36	gelbl. Öl
6-Äthoxy-tropin-benzilsäureester	C ₂₄ H ₃₁ O ₄ N	395,48	132–134° Platten Äthanol
6-Äthoxy-pseudotropin-benzilsäureester	C ₂₄ H ₃₀ O ₄ N	395,48	—
6-Äthoxy-tropin-benzoësäureester	C ₁₇ H ₂₃ O ₃ N	289,36	gelbl. Öl
N-Butyl-6-methoxy-nortropin-benzilsäureester	C ₂₆ H ₃₃ O ₄ N	423,53	gelbl. Öl
N-Butyl-6-methoxy-nortropin-benzoësäureester	C ₁₈ H ₂₇ O ₃ N	317,41	—
6-Isopropoxy-tropin-benzilsäureester	C ₂₃ H ₃₁ O ₄ N	409,51	—
N-Butyl-6-methoxy-nortropin-veratrum-säureester	C ₂₁ H ₃₁ O ₅ N	377,47	—
N-Butyl-6-äthoxy-nortropin-benzilsäureester	C ₂₇ H ₃₅ O ₄ N	437,56	—
N-Butyl-6-äthoxy-nortropin-benzoësäureester	C ₃₀ H ₃₉ O ₃ N	331,44	—
N-Benzyl-6-äthoxy-nortropin-benzilsäureester-hydrochlorid	C ₃₀ H ₃₄ O ₄ NCl	508,04	211–212°, ¹⁾ Nadeln Äthanol

Tabelle 6⁸¹⁾

¹⁾ unter Zersetzung.

Wie bereits erwähnt, bedingt die Quartärisierung von Tropeinen in manchen Fällen erwünschte Veränderungen der pharmakodynamischen Wirkung. Ausgehend von dieser Erkenntnis sind die in der Tabelle 7 zusammenge-

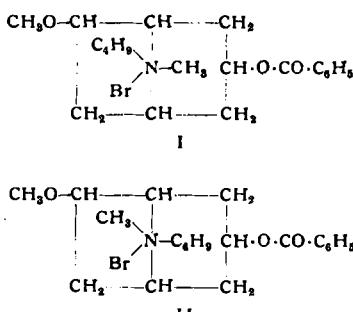
(Fortsetzung der Tabelle 7)

Verbindung	Bruttoformel	Mol.-Gew.	Fp. (Zers.) °C krist. aus
6-Äthoxy-tropin-benzilsäureester-brommethylat	C ₂₈ H ₃₂ O ₄ NBr	490,44	224–225° Nadeln Äthanol/Äther
6-Äthoxy-tropin-benzilsäureester-brombutylat	C ₂₈ H ₃₆ O ₄ NBr 1/4 H ₂ O	537,01	192–193° Nadeln Äthanol/Äther
6-Äthoxy-tropin-benzoësäureester-brommethylat	C ₁₈ H ₂₆ O ₃ NBr	384,32	260–262° Platten Äthanol/Äther
N-Butyl-6-methoxy-nortropin-benzilsäureester-brommethylat	C ₂₇ H ₃₆ O ₄ NBr	518,49	200–202° Nadeln Methanol/Aceton/Äther
N-Butyl-6-methoxy-nortropin-benzoësäureester-brommethylat	C ₂₀ H ₃₀ O ₃ NBr	412,37	218–220° Nadeln Methanol/Äther
N-Butyl-6-methoxy-nortropin-veratrum-säureester-brommethylat	C ₂₁ H ₃₄ O ₅ NBr 1/4 H ₂ O	476,92	222° Platten Methanol
N-Butyl-6-äthoxy-nortropin-benzilsäureester-brommethylat	C ₂₈ H ₃₆ O ₄ NBr	532,51	211–212° Nadeln Äthanol/Äther
N-Butyl-6-äthoxy-nortropin-benzoësäureester-brommethylat	C ₂₁ H ₃₂ O ₃ NBr 1/4 H ₂ O	430,90	187–188° Nadeln Äthanol/Äther

faßten Tropeine vorerst mit aliphatischen Alkyl-halogeniden quartärisiert worden.

Einige Typen der quartären Salze der Tabelle 7 dürften auch als Modellsubstanzen für stereochemische Untersuchungen von Interesse sein. St. P. Findlay⁸³⁾ hat als Erster gezeigt, daß die Tropan-Derivate, die am Stickstoff asymmetrisch substituiert sind, Isomerie-Erscheinungen aufweisen können. Er verglich N-Äthyl-nortropin-brompropylat und N-Propyl-nortropin-bromäthylat und konnte zeigen, daß diese beiden Verbindungen nicht identisch sind.

Die N-Isomerie bedingt natürlich eine Verdoppelung der Anzahl der sonst zu erwartenden Isomeren, wobei aber nicht gesagt ist, daß bei der Synthese alle theoretisch möglichen Isomeren entstehen. Aus der Tabelle 7 greifen wir 2 Verbindungen heraus, nämlich 6-Methoxytropin-benzoësäureester-brombutylat (I) und N-Butyl-6-methoxy-nortropin-benzoësäureester-brommethylat (II):



die in Bezug auf das Stickstoff-Atom stereoisomer sind. Die entsprechenden Verbindungen sind auch mit der Benzilsäure hergestellt worden. In beiden Fällen waren Substanzen mit ganz verschiedenen physikalischen Eigenschaften entstanden. Wie wir weiter unten zeigen werden, sind jedoch bei den bisher pharmakologisch untersuchten Substanzen dieser Art keine nennenswerten Unterschiede in der Wirkung von zwei zueinander gehörenden Isomeren zutage getreten.

⁸¹⁾ A. Stoll, E. Jucker u. A. Lindenmann, Helv. Chim. Acta 37, 495, 649 [1954].

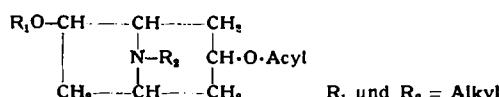
⁸²⁾ A. Stoll, E. Jucker u. A. Lindenmann, Helv. Chim. Acta 37, 495 [1954].

⁸³⁾ St. P. Findlay, J. Amer. chem. Soc. 75, 3204 [1953].

Tabelle 7⁸²⁾
Quartäre Salze von 6-Alkoxy-tropinestern

C. Pharmakologische Prüfung von 6-Alkoxy-tropeinen und ihren quartären Salzen

Die erst kürzlich durch Totalsynthese zugänglich gewordenen 6-Alkoxy-tropeine und ihre quartären Salze sind von *E. Rothlin* und Mitarbeitern im pharmakologischen Laboratorium der *Sandoz A.G.*, Basel, untersucht worden⁶⁴). Wir geben im Folgenden einen Überblick über die bis heute vorliegenden pharmakologischen Befunde nach *Rothlin*, wobei hauptsächlich von Verbindungen der allgemeinen Formel



und ihren quartären Salze die Rede sein soll. Es sind die folgenden Tests benutzt worden (s. Tabelle 8): Hemmung der Acetylcholin- und Pilocarpin-Wirkung am isolierten Kaninchen-Dünndarm, sowie am Darm in vivo, Oberflächenanästhesie, mydiatische Wirkung, Hemmung der Salivation und Toxizität:

	Isolierter Kaninchen-Dünndarm Hemmung v.		Darmhemmung in vivo		Oberflächenanästhesie Cocain -100	Mydriat. Wirkg.	Salivationshemmung	Toxizität LD ₅₀ i. v. Kaninchen mg/kg
	Acetylcholin	Pilocarpin	Vagusreiz	Pilocarpin				
6-Methoxytropin-benzoesäureester-HCl	0,05	0,05	1,0	1,0	40	—	—	3-5
6-Methoxytropin-benzoesäureester-brommethylat	0,05	0,05	3,5	2,8	0	—	—	10-15
6-Methoxytropin-benzilsäureester-HCl	0,6	2	1,5	1,5	150	—	—	ca. 5
6-Methoxytropin-benzilsäureester-brommethylat	4	3,3	21-28	21	0	4	5	20-25
Butyl-Scopolamin	2	2	14	14	—	2	—	—
Atropin	100	100	100	100	—	100	100	68

Tabelle 8

Aus der Tabelle 8 geht zunächst hervor, daß 6-Methoxytropin-benzilsäureester-brommethylat rund zweimal wirksamer ist als Butyl-scopolamin. Interessant ist, daß diese Verbindung am Darm in vivo gegenüber neurogenen Spasmen spezifischer wirkt als Atropin: Zwischen den Wirkungen des Atropins und des synthetischen Körpers haben sich für die verschiedenen Organsysteme folgende Verhältniszahlen ergeben:

Quotient	Darm in vitro		Darm in vivo		Mydriase	Salivation
	A.Ch.*	Piloc.	Vagusreiz.	Piloc.		
Atropin	20-25	33	4	5	25	20
6-Methoxytropin-benzilsäureester-brommethylat						

*) A. Ch. = Acetylcholin. Piloc. = Pilocarpin

Vergleicht man diese Zahlen mit den Wirkungsquotienten von Atropin/Butyl-scopolamin:

Quotient	Darm in vitro		Darm in vivo		Mydriase	Salivation
	A.Ch.	Piloc.	Vagusreiz.	Piloc.		
Atropin	55	55	7	7	50	
Butyl-scopolamin						

so ergibt sich, daß 6-Methoxytropin-benzilsäureester-brommethylat 1,5 bis 2 mal wirksamer ist als Butyl-scopolamin.

^{64) E. Rothlin, M. Täschler, H. Konzett u. A. Cerletti, vorläufige Mitteilung, Experientia 9, 142 [1954].}

Interessant ist der Vergleich dieser neuen synthetischen Verbindung mit dem nächsthöheren Homologen, dem 6-Äthoxy-tropin-benzilsäureester-brommethylat. Die Methoxy-Verbindung (1) ist nicht nur bedeutend wirksamer (= 100 gesetzt) als der Äthoxy-Körper (2), sondern zugleich auch besser verträglich, wie der Vergleich der mittleren letalen Dosen der letzten Kolonne zeigt.

Verbindung	Isol. Darm	Darm in vivo		Mydriase (Mäusepupille)	Salivationshemmung	Toxizität
		A.Ch.-Hemmung	Vagus-Hemmung			
(1)	100	100	100	100	100	18,4
(2)	45	13	20	25	25	14,6

Auch die Säurekomponente ist nicht ohne Einfluß auf die pharmakodynamische Wirkung dieser Tropeine, wie z. B. der Vergleich des 6-Methoxy-tropin-benzilsäureester-brommethylats mit dem 6-Methoxy-tropin-benzoesäureester-brommethylat zeigt, da dieses die Acetylcholin-Wirkung am isolierten Kaninchen-Dünndarm mindestens

80 mal schwächer hemmt als jenes. Beim entsprechenden Test mit Pilocarpin nimmt die Wirkung vom Benzilsäureester zum Benzoësäureester auf $1/_{60}$ ab. Die beiden tertiären Verbindungen, 6-Methoxytropin-benzilsäureester und 6-Methoxy-tropin-benzoesäureester, wirken beide nur schwach Acetylcholin-hemmend; die Quartärisierung dieser beiden Ester mit Brommethyl bewirkte beim 6-Methoxy-tropin-benzilsäureester eine Steigerung der Acetylcholin-Hemmung auf das 6-7fache; beim Benzoësäureester tritt durch Quartärisierung keine Wirkungssteigerung ein.

Auch der Vergleich der zentralnervösen Wirkung der Alkoxy-tropeine mit derjenigen des Scopolamins ist von Interesse, da dadurch die Wirkungsänderung augenfällig wird, die einerseits der Ersatz des Epoxyd-Rings durch einen einfachen Äther hervorruft und anderseits die Änderung der Säurekomponente nach sich zieht. Dieser Test wurde an durch subkutane Chloralose-Injektionen erregten Mäusen vorgenommen. Scopolamin bewirkte eine Hemmung dieser Erregung in Dosen von 50-100 mg/kg subkutan. 6-Methoxy-tropin-benzilsäureester erwies sich in diesem Test qualitativ und quantitativ gleich gut wirksam wie Scopolamin. 6-Methoxy-tropin-benzoesäureester zeigte sich indessen nicht nur unwirksam, sondern es führte schon in Dosen von 25 mg/kg subkutan zu ausgesprochener Erregung und zu Krämpfen. Beim Benzoësäureester ist somit schon eine Beziehung zum Cocain deutlich festzustellen.

Diese Befunde regten Versuche zur Ermittlung der anästhetierenden Wirkung der beiden Verbindungen an. Dabei hat sich überraschenderweise gezeigt, daß 6-Methoxy-tropin-benzilsäureester ca. 1,5 mal stärker, 6-Methoxy-tropin-benzoesäureester hingegen etwa 2,5 mal schwächer wirkt als Cocain.

Besonders interessant erscheinen die Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung der Mydriasis und der Salivationshemmung: 6-Methoxy-tropin-benzilsäureester-brommethylat erweist sich an der Pupille der Maus als 25 mal schwächer mydriatisch als Atropin. Die durch Pilocarpin stimulierte Speichelsekretion bei der Katze wird durch diese Verbindung rund 20 mal schwächer gehemmt als durch Atropin. Diese Eigenschaften sind für die Therapie von Bedeutung, da sowohl die Mydriasis als

auch die Salivationshemmung bei der Behandlung von Magen-Darm-Spasmen meist unerwünschte Nebenwirkungen von Atropin sind.

Wir haben bereits im vorhergehenden Kapitel erwähnt, daß die Quartärisierung von 6-Alkoxy-tropinen und ihrer Derivate zu Verbindungen führen kann, die als N-Stereoisomere aufzufassen sind. Es war deshalb gegeben, die Frage der pharmakodynamischen Wirkung solcher Isomeren zu prüfen. Die bisher mit N-Butyl-6-methoxy-nortropin-benzilsäureester-brommethylat und mit 6-Methoxy-tropin-benzilsäureester-brombutylat durchgeführten Versuche lassen keine bindenden Schlüsse zu, da beide Verbindungen sowohl *in vitro* als auch *in vivo* nur eine sehr geringe Wirksamkeit besitzen. Im Vergleich zum Atropin wirkt sowohl das Brombutylat wie das Brommethylat am isolierten Darm mehr als 300mal und am Darm *in situ* mehr als 6mal schwächer als Butyl-scopolamin.

In Anbetracht der großen Zahl von schon länger bekannten und neueren, zum Teil physiologisch hochaktiven und deshalb auch therapeutisch interessanten Tropan-Derivaten war es nicht möglich, in dieser kurzen Übersicht über das weite Gebiet erschöpfend zu berichten. Wir haben uns deshalb auf bedeutsame neuere theoretische Erkenntnisse, sowie im wesentlichen auf totalsynthetisch hergestellte Verbindungen der letzten Jahre beschränken müssen. Es hat sich dabei gezeigt, daß es trotz der großen Vielfalt der bereits vorliegenden Ergebnisse noch möglich war, innerhalb einer gut ausgebauten Klasse zu neuen und interessanten Verbindungen zu gelangen. Sowohl in chemisch-struktureller Hinsicht als auch in Bezug auf pharmakologische Fragen und die klinische Anwendung zeigen die Tropan-Derivate auch heute noch interessante Perspektiven.

Eintrag am 6. März 1954 [A 563]

Über Rauwolfia-Alkaloide

Von Prof. Dr. E. SCHLITTLER, Dr. J. A. SCHNEIDER und Dr. A. J. PLUMMER

Research Department, Ciba Pharmaceutical Products, Inc., Summit, N. J. (USA)

Rauwolfia serpentina-Inhaltsstoffe, bereits aus der älteren medizinischen Literatur Indiens bekannt, werden in neuerer Zeit gegen Schlaflosigkeit, als Beruhigungsmittel und blutdrucksenkende Substanzen verwendet. Bisher wurden ungefähr 15 Rauwolfia-Alkaloide isoliert. Es handelt sich einmal um quaternäre Anhydroniumbasen (Serpentin, Serpentinin und Alstonin), tertiäre Indolin-Alkaloide (Ajmalin, Rauwolfinin und Semperflorin) und tertiäre Indolbasen (Ajmacilin, Reserpinin, Yohimbin, Reserpin u. a.). Darstellung, pharmakologische Wirkung und Synthese-Versuche werden mitgeteilt.

Leonhard Rauwolf wurde in der ersten Hälfte des 16. Jahrhunderts als Sohn eines Kaufmanns in Augsburg geboren. Er studierte Medizin in Valence im Rhonetal und später Botanik an der damals berühmten Universität Montpellier. Als Arzt ließ er sich in Augsburg, später in Aichach und endlich in Kempten nieder. Um gewisse Medizinalpflanzen näher zu studieren, unternahm er im Jahre 1573 eine Reise nach dem mittleren Orient, deren Ergebnisse in einem 1582 gedruckten Buch niedergelegt wurden (Original Lauingen 1582, Nachdruck im selben Jahr bei Christoff Raben, Frankfurt a. M.). Um das Andenken an den wahrscheinlich 1596 auf einem Türkenkriegzug an Dysenterie verstorbenen Leonhard Rauwolf zu ehren, gab der französische Botaniker Plunier etwa 100 Jahre später einer neuentdeckten Apocynacee den Namen *Rauwolfia*.

Wir kennen heute mehr als 100 verschiedene Rauwolfia-Arten. Sie gedeihen in den tropischen und subtropischen Zonen aller fünf Erdteile. Bei weitem die wichtigste Rauwolfia-Spezies ist *R. serpentina*, sie wächst in Indien, Ceylon, Burma, Thailand, Java, der malayischen Halbinsel und den angrenzenden Gebieten. *R. serpentina*¹⁾ ist die einzige Rauwolfia-Spezies, die seit langer Zeit medizinisch verwendet wird. In Sanskrit heißt die Pflanze *Sarpagandha* und auf Hindi *Chota Chand* oder *Chandrika*, sie führt außerdem noch eine große Zahl lokaler Namen. *R. serpentina* ist ein niedriger, perennierender Strauch von ungefähr 50 cm Höhe, der rötliche oder rote Blüten besitzt. Während der Stamm relativ dünn ist, sind die Wurzeln etwa daumendick und stark gekrümmmt.

In der älteren medizinischen Literatur Indiens wird *R. serpentina* als Fiebermittel und als Mittel gegen Schlangenbiß, gegen Dysenterie und andere Krankheiten des Magen-Darmkanals verwendet. In neuerer Zeit erlangte die Droge eine gewisse Bedeutung als Mittel gegen Schlaflosigkeit und als Beruhigungsmittel bei exaltierten Geisteskranken. Die wichtigste Wirkung von *R. serpentina*, die blutdruck-

¹⁾ Weitere in Indien vorkommende Spezies sind *R. canescens*, *R. densiflora*, *R. micrantha* und *R. perakensis*, vgl. H. W. Youngken *Sen.*, J. Amer. Pharm. Assoc. 43, 70 [1954].

senkende oder hypotensive Wirkung wurde wahrscheinlich zum ersten Mal von *Sen Gupta* und *Bose* und von *Chopra* vor ungefähr 20 Jahren festgestellt²⁾. Seit einer Reihe von Jahren werden in Indien gemahlene Rauwolfia-Wurzeln und rohe Rauwolfia-Extrakte gegen hohen Blutdruck verwendet, aber erst in allerletzter Zeit hat die Wirkung von *R. serpentina* und ihren Extrakten auch außerhalb Indiens Interesse gefunden.

Bereits im 19. Jahrhundert wurde das Vorkommen von Alkaloiden in *R. serpentina* festgestellt. Die eigentliche chemische Erforschung der Inhaltsstoffe dieser Pflanze beginnt aber erst 1931, als die beiden indischen Chemiker *S. Siddiqui* und *R. H. Siddiqui*³⁾ eine Reihe von Arbeiten publizierten. Fast gleichzeitig erschien auch eine wichtige Publikation der beiden holländischen Forscher *van Itallie* und *Steenhauer*⁴⁾. Zwischen 1939 und 1949 wurden Rauwolfia-Alkaloide wenig untersucht, später erschienen vereinzelte Publikationen und erst in den letzten zwei Jahren sind die Rauwolfia-Alkaloide zu einem der aktuellsten Gebiete der Alkaloid-Chemie geworden. Aus *R. serpentina* sind bis jetzt ungefähr 15 Alkaloide (s. Tabelle 1) isoliert worden und es ist anzunehmen, daß auch in Zukunft noch eine beträchtliche Zahl von Neuentdeckungen folgen werden.

Neben *R. serpentina* wurde noch eine ganze Reihe weiterer Rauwolfia-Arten untersucht. In der Tabelle 2 sind diejenigen Spezies zusammengestellt, bei deren Bearbeitung kristallisierte Alkaloide erhalten wurden.

Eine Reihe weiterer Rauwolfia-Arten sind untersucht worden ohne daß dabei kristallisierte Alkaloide isoliert

²⁾ Vgl. *R. N. Chopra* u. Mitarb., Indian J. Med. Res. 21, 261 [1933].
³⁾ *S. Siddiqui* u. *H. R. Siddiqui*, J. Indian Chem. Soc. 8, 667 [1931]; 9, 539 [1932]; 12, 37 [1935]; 16, 421 [1939].

⁴⁾ *L. van Itallie* u. *A. J. Steenhauer*, Arch. Pharmazie 270, 313 [1932].