

p-Nitrobenzaldehyd-*p*'-diäthylaminophenyl-nitron: Die vereinigten Lösungen von 1 g *p*-Nitrobenzyl-2-picoliniumbromid in 15 ccm Alkohol und von 0.7 g *p*-Nitroso-dimethylanilin (1:1.2 Mol.) in 13 ccm Aceton + 5 ccm Pyridin²²⁾ versetzt man bei 20° mit 0.5 ccm Piperidin. Die Farbe der Lösung ist nach einer Minute nach Blutrot umgeschlagen. Man läßt etwa 2 Stdn. stehen, gibt 50 ccm Wasser langsam hinzu und filtriert nach 1 Stde. 0.62 g (62 % d. Th.) ab (aus der Mutterlauge davon kommen über Nacht glänzende, rote Rautenblättchen vom Schmp. 157–158°, die nicht weiter untersucht wurden). Aus Alkohol kommen glänzende, kupferrote Rautenplättchen vom Schmp. 170°. Der Misch-Schmp. mit dem nach DE WAAL und v. D. M. BRINK⁷⁾ ähnlich, aber mit *n* NaOH gewonnenen Nitron war 170°. Die Autoren geben als Ausbeute 100 % an, doch errechnet sich aus ihren Angaben 75.9 %; wir erhielten, unter Pyridin-Zusatz, 80 % d. Th.

Entstehung von Anilen aus Nitronen

p-Chlorbenzaldehyd-*p*'-dimethylamino-anil: 0.5 g des entsprechenden Nitrons²³⁾ kocht man in 3 ccm Piperidin + 2 ccm Wasser $\frac{1}{2}$ Stde.; es kristallisieren danach beim Abkühlen 0.15 g gelbe Blättchen aus (32 % d. Th.). — Aus Alkohol kommen gelbe, leicht grünstichige, vierseitige Blättchen vom Schmp. 160–162°; kein Verlust.

$C_{15}H_{15}N_2Cl$ (258.7) Ber. C 69.63 H 5.84 N 10.83 Gef. C 69.55 H 5.88 N 10.55

m-Nitrobenzaldehyd-*p*'-dimethylamino-anil: 0.3 g des entsprechenden Nitrons²³⁾ behandelt man ebenso wie das voranstehend aufgeführte Nitron: Ausb. 0.15 g (45 % d. Th.). Aus Alkohol erhält man sechsseitige, gelbrote Tafeln vom Schmp. 154–155°; kein Verlust. Misch-Schmp. mit einem aus *m*-Nitrobenzaldehyd und *p*-Amino-dimethylanilin erhaltenen Anil: 154–155°.

$C_{15}H_{15}O_2N_3$ (269.3) Ber. C 66.89 H 5.61 N 15.60 Gef. C 66.81 H 5.84 N 15.48

KARL ZEILE und ALEX HEUSNER

SYNTHESE DES SCOPOLINS

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

(Eingegangen am 10. September 1957)

Durch thermische Zersetzung von Teloidin-carbonat wurde Scopolin gewonnen.

An einer Reihe weiterer Beispiele aus der Tropanreihe wurde dieser neuartige Ätherringschluß näher untersucht.

Scopolin, 3,6-Oxido-7-hydroxy-tropan (IV), das sich aus Scopolamin bei der Verseifung unter üblichen Bedingungen bildet, war bisher nur durch Spaltung dieses Tropanalkaloids zugänglich¹⁾. Wir berichten hier über eine erste direkte Synthese des Scopolins²⁾.

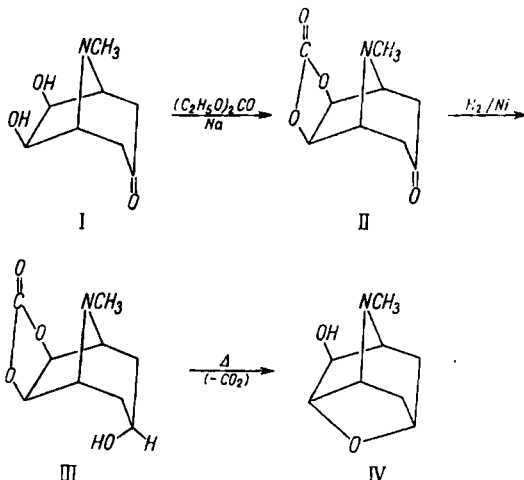
²²⁾ Der Zusatz von Pyridin bei Nitron-Darstellungen hat sich allgemein bewährt.

²³⁾ F. KRÖHNKE, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 2589 [1938].

¹⁾ Literatur s. R. H. F. MANSKE und H. L. HOLMES, The Alkaloids, Bd. I, 303 ff.; Academic Press, New York 1950.

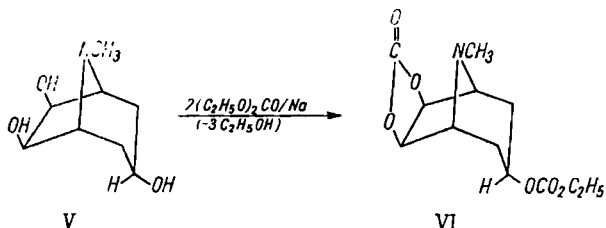
²⁾ C. H. BOEHRINGER SOHN, Deutsche Patentanmeldung B 39 184 v. 18. 2. 1956.

Ausgangsstoff für diese Synthese war Teloidinon (I)^{3, 4)}, das beim Erwärmen mit Diäthylcarbonat und feinverteiltem Natrium sein cyclisches Carbonat (II) liefert. Anhaltspunkte für eine Esterkondensation des Diäthylcarbonats in Nachbarschaft zur Oxogruppe des Teloidinons (I), wie man nach dem Verhalten von Tropinon gegenüber Diäthylcarbonat und Natrium erwarten könnte⁵⁾, haben sich nicht ergeben.



Teloidinon-carbonat (II) läßt sich zu Teloidin-carbonat (III) reduzieren, das beim Erhitzen über den Schmp. oder bei längerem Kochen mit Alkalialkoholaten in einem inerten hochsiedenden Lösungsmittel Scopolin (IV) liefert. Die Gesamtausbeute, bezogen auf Teloidinon (I), beträgt etwa 35%.

Setzt man dagegen Pseudoteloidin (V)³⁾ mit Diäthylcarbonat und Natrium um, so gelangt man in wesentlich milderer Reaktion lediglich zu 3-Carbäthoxy-pseudoteloidin-6.7-carbonat (VI):



Da sich somit der Ringschluß zu Scopolin (IV) nur bei α -ständiger 3-Hydroxygruppe vollziehen kann, dürfte er durch einen rückwärtigen nucleophilen Angriff der 3-Hydroxygruppe auf C-6 bzw. C-7 eingeleitet werden.

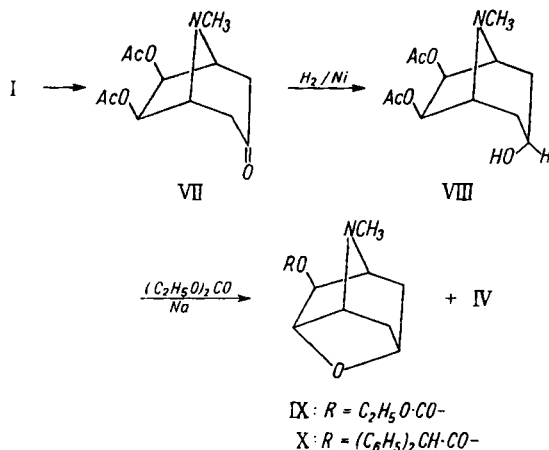
Das Ausbleiben eines Ätherringschlusses bei V ist auch nicht darauf zurückzuführen, daß hier die 3-Hydroxygruppe schon vor der Umsetzung mit Diäthylcarbonat angelegt worden war. Die Synthese von Scopolin kann nämlich auch unter Verzicht auf die

³⁾ CL. SCHÖPF und W. ARNOLD, Liebigs Ann. Chem. **558**, 109 [1947].

⁴⁾ J. C. SHEEHAN und B. M. BLOOM, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3825 [1952].

⁵⁾ N. A. PREOBRASHENSKI, M. N. SHTSCHUKINA und R. A. LAPINA, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 1615 [1936].

Isolierung der Cyclocarbonate II und III durchgeführt werden, wenn als Ausgangsmaterial Teloidin oder besser, wegen dessen leichter Löslichkeit, sein 6.7-Diacetat (VIII) gewählt wird. Die Acetylierung von Teloidinon (I) ist von SCHÖPF und ARNOLD³⁾ bereits beschrieben worden, die jedoch Teloidinon-diacetat (VII) noch nicht in kristallisierter Form gefaßt hatten. Die im Gegensatz zur Hydrierung von unverestertem Teloidinon^{3, 4)} stereospezifisch verlaufende Hydrierung seines Diacetats (VII) liefert Teloidin-6.7-diacetat (VIII), das bei der Umsetzung mit Diäthylcarbonat und Natrium ein Gemisch von Scopolin (IV) und Carbäthoxy-scopolin (IX) ergibt.



Die Anwesenheit von IV im Reaktionsprodukt folgt aus dem Papierchromatogramm, während IX als Pikrat isoliert wurde; das mitgefällte Scopolin-pikrat läßt sich infolge seiner größeren Löslichkeit leicht abtrennen. Bei dem im Versuchsteil gebrachten Beispiel verhalten sich die Mengen an Scopolin (IV) zu Carbäthoxy-scopolin (IX) wie 3:7, jedoch schwankt dieses Verhältnis je nach der Heftigkeit der Reaktion.

Das Gemisch von IV und IX kann zu freiem Scopolin (IV) verseift werden, wobei die Ausbeute, bezogen auf Teloidinon (I), etwa 55% beträgt. Es kann aber auch unmittelbar weiter verwertet werden, wenn es sich darum handelt, andere Scopolin-ester zu gewinnen. Als Beispiel ist im Versuchsteil die Darstellung von Scopolin-diphenyl-essigsäureester (X) durch natrium-katalysierte Umesterung beschrieben.

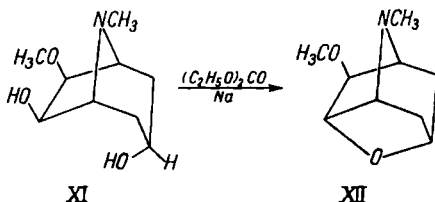
Ob auch die Reaktion VIII → IX + IV über das cyclische Carbonat III abläuft, steht nicht fest, zumal in den folgenden Beispielen gezeigt wird, daß auch solche Substanzen, die keine Cyclocarbonate zu bilden vermögen, zum Oxidoringschuß gebracht werden können.

Wird *cis*-6-Hydroxy-7-methoxy-tropin (XI)⁶⁾ mit Diäthylcarbonat und Natrium umgesetzt, so entsteht als einziges Reaktionsprodukt Scopolin-methyläther (XII), dessen Pikrat mit einem auf andere Weise dargestellten⁷⁾ Scopolin-methyläther-pikrat identisch ist.

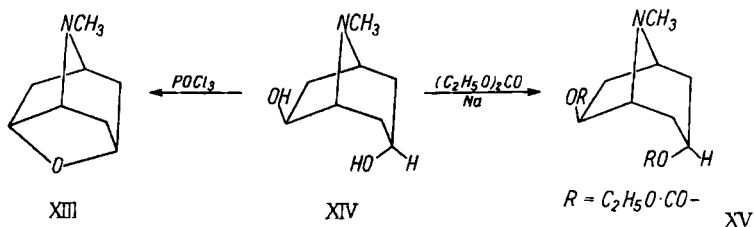
⁶⁾ K. ZEILE und A. HEUSNER, Chem. Ber. 87, 439 [1954]; A. HEUSNER und K. ZEILE, Chem. Ber. 90, 2114 [1957].

⁷⁾ K. ZEILE und A. HEUSNER, Chem. Ber. 90, 2809 [1957]; nachstehend.

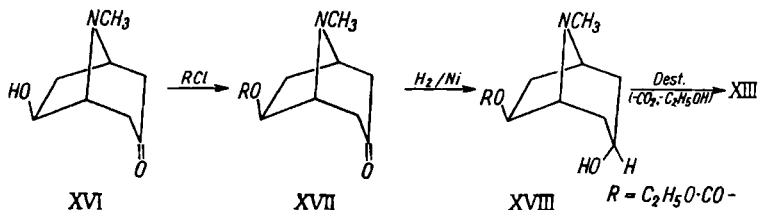
Die oben geschilderte Reaktion ließ erwarten, daß aus 6-Hydroxy-tropin (XIV)⁸⁾ und Diäthylcarbonat unter der Einwirkung von Natrium Desoxy-scopolin („Tropenoxyl“) (XIII) entstehen müßte, dessen Gewinnung aus XIV durch Wasserabspaltung mit Phosphoroxychlorid schon lange bekannt ist⁹⁾.



Tatsächlich entstand aber lediglich Carbäthoxy-6-carbäthoxyoxy-tropin (XV), das sich auch durch längeres Erhitzen nicht in XIII umwandeln ließ.



Für das verschiedene Verhalten der beiden Verbindungen mit und ohne Methoxygruppe in 7-Stellung (XI und XIV) steht eine experimentelle Begründung aus. Dagegen läßt sich der Oxidierungs- und Ringschluß auch bei nicht substituierter 7-Stellung glatt erreichen, wenn eine nachweislich nicht veresterte 3 α -Hydroxygruppe zur Verfügung steht:



6-Hydroxy-tropinon (XVI)^{4, 8, 10)} wurde mit Chlorameisensäureester zu 6-Carbäthoxyoxy-tropinon (XVII) umgesetzt, das weiter zu 6-Carbäthoxyoxy-tropin (XVIII) reduziert wurde. Bei Destillation unter Atmosphärendruck ging XVIII unter Verlust von CO₂ und Äthanol mit etwa 30-proz. Ausbeute in Desoxy-scopolin (XIII) über.

Die entsprechende Umsetzung von Alloteloïdin-6.7-diacetat (XIX)¹¹⁾, das im Pyrrolidinring zwei *trans*-ständige Hydroxylgruppen trägt, mit Natrium und Diäthylcarbonat führte, wie zu erwarten, zu dem bisher noch unbekannten 7-Epi-scopolin (XX).

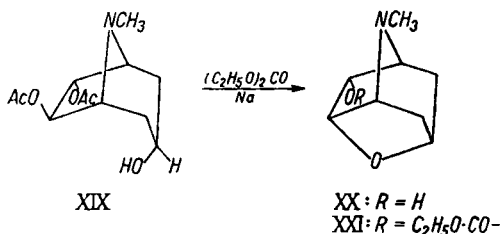
⁸⁾ A. STOLL, B. BECKER und E. JUCKER, *Helv. chim. Acta* **35**, 1263 [1952].

⁹⁾ O. WOLFFES und O. HROMATKA, *Merck's Jber.* **47**, 45 [1933]; vgl. auch G. FODOR, J. TÓTH, I. KOCZOR und I. VINCZE, *Chem. and Ind.* **1955**, 1260.

¹⁰⁾ P. NEDENSKOV und N. CLAUSON-KAAS, *Acta chem. scand.* **8**, 1295 [1954].

¹¹⁾ K. ZEILE und A. HEUSNER, *Chem. Ber.* **90**, 1869 [1957].

Das Papierchromatogramm des rohen Umsetzungsproduktes zeigte zwei Produkte an. Eines davon ähnelte in Anfärbbarkeit und R_F -Wert dem Scopolin (IV), das andere dem Carbäthoxy-scopolin (IX). Verseifung des Reaktionsproduktes führte alles in die erstgenannte Verbindung über, und die Analyse ihres Pikrates zeigte, daß hier tatsächlich 7-Epi-scopolin (XX) vorliegt. Der Begleiter von XX muß dann Carbäthoxy-7-epi-scopolin (XXI) sein.



Die hier zum Aufbau eines Tetrahydrofuran- bzw. Tetrahydropyranringes angewandte Methode der thermischen Spaltung eines Kohlensäureesters unter Mitwirkung einer freien Hydroxylgruppe findet eine Parallele in einer soeben erschienenen Arbeit von D. B. PATTISON¹²⁾. In dieser Arbeit wird über die Synthese cyclischer Äther mit 3 bis 6 Ringkohlenstoffatomen durch Pyrolyse von Cyclocarbonaten berichtet, und der amerikanische Autor kommt gleichfalls zu dem Ergebnis, daß sich derartige Sauerstoffheterocyclen auf diesem Wege nur in Gegenwart einer „aktivierenden“ Hydroxylgruppe gewinnen lassen. Dadurch unterscheidet sich diese Reaktion von der bekannten thermischen Spaltung des Äthylencarbonats zu Äthylenoxyd¹³⁾. Unsere Versuche am 6-Carbäthoxyoxy-tropin (XVIII) sowie am 6-Hydroxy-7-methoxy-tropin (XI) und am Alloteloidin (XIX), die beide keine cyclischen Carbonate bilden können, zeigen darüber hinaus, daß auch offene Ester der Kohlensäure einer derartigen thermischen Zersetzung zugänglich sind.

Die oben beschriebenen Versuche stellen eine einfache direkte Synthese des Scopolins aus einem relativ leicht zugänglichen Ausgangsmaterial dar. Eine hiervon verschiedene Synthese wird in der folgenden Mitteilung beschrieben⁷⁾. Es sei indessen noch erwähnt, daß die von FODOR und Mitarbeitern¹⁴⁾ durchgeführte Synthese des Scopins formell natürlich gleichfalls eine Synthese des Scopolins bedeutet, da der leichte Übergang von Scopin in Scopolin schon lange bekannt ist¹⁾.

Ferner ist einer Arbeit von G. FODOR¹⁵⁾ zu entnehmen, daß J. C. SHEEHAN gleichfalls das von ZEILE und HEUSNER¹¹⁾ synthetisierte Alloteloidin in Händen hatte, und daß er diese Verbindung in Scopolin umwandeln konnte; experimentelle Einzelheiten sind nicht bekannt.

Herrn Dr. VOGEL danken wir für die Aufnahme der IR-Spektren, Herrn H.-L. KLUG für technische Mitarbeit.

¹²⁾ J. Amer. chem. Soc. **79**, 3455 [1957].

¹³⁾ Z. B. BADISCHE ANILIN- & SODA-FABRIK, Dtsch. Bundes-Pat. 845937 v. 3. 4. 1939/7. 8. 1952; Erf. O. ROSER (C. **1953**, 5258).

¹⁴⁾ G. FODOR, J. TÓTH, I. KOCZOR, P. DOBÓ und I. VINCZE, Chem. and Ind. **1956**, 764.

¹⁵⁾ Tetrahedron **1**, 86 [1957].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE¹⁶⁾

Teloidinon-carbonat (II): Eine Lösung von 12 g *Teloidinon*⁴⁾ in 540 ccm wasserfreiem *Diäthylcarbonat* wurde in einem mit Rückflußkühler versehenen Zweihalskolben im Ölbad auf 130° erwärmt. Das Ölbad wurde entfernt, und durch den zweiten Hals des Kolbens wurden 5.4 ccm einer 30-proz. Emulsion von Natrium¹⁷⁾ in Xylol derart zugegeben, daß die Mischung im Sieden blieb. Die Reaktion war nach 15 Min. beendet, worauf die Lösung auf etwa +60° abgekühlt und der entstandene Niederschlag sofort abgesaugt wurde. Das Filtrat wurde in einer Kältemischung zur Kristallisation hingestellt, nach 2 Stdn. hatten sich 6.17 g (45 % d. Th.) *II* vom Schmp. 196° abgeschieden; aus Chloroform/Petroläther farblose Blöcke vom Schmp. 218–219°.

$C_9H_{11}O_4N$ (197.2) Ber. C 54.82 H 5.62 N 7.10 Gef. C 54.55 H 5.63 N 6.99

Teloidin-carbonat (III): Eine Suspension von 8.4 g *II* in 800 ccm absol. Methanol wurde mit einem Teelöffel Raney-Nickel 4 Stdn. bei Zimmertemperatur und 90 at hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt, das Filtrat i. Vak. eingedampft, wobei 8 g (94 % d. Th.) *III* vom Schmp. 186–188° zurückblieben; aus Aceton/Petroläther farblose Nadeln vom Schmp. 198–200° (Gasentw.).

$C_9H_{13}O_4N$ (199.2) Ber. C 54.26 H 6.58 N 7.03 Gef. C 54.55 H 6.58 N 7.06

Hydrochlorid: Durch Einleiten von Chlorwasserstoff in eine Chloroformlösung der freien Base; aus Methanol/Äther farblose Blöcke vom Schmp. 245° (Zers.).

$C_9H_{13}O_4N \cdot HCl \cdot \frac{1}{4}H_2O$ (240.2) Ber. C 45.01 H 6.09 N 5.83 Cl 14.76
Gef. C 45.32 H 6.32 N 5.74 Cl 14.95

Scopolin (IV) aus Teloidin-carbonat (III)

a) 398 mg (2 mMol) *III* wurden in einem kleinen, mit Steigrohr versehenen Rundkolben im Ölbad von 200° unter Anlegung eines schwachen Vakuums $2\frac{1}{2}$ Stdn. lang erhitzt. Die Substanz schmolz zunächst unter Gasentwicklung, dann schlug sich das gebildete *IV* an der Wand des Steigrohrs nieder. Anschließend wurde das Sublimat in Äther gelöst, wobei 12 mg Ausgangsmaterial zurückblieben; im Kolben befanden sich 9 mg eines verkohlten Rückstands. Die äther. Lösung lieferte nach dem Eindampfen 263 mg *IV* (87 % d. Th., unter Berücksichtigung des wiedergewonnenen Ausgangsmaterials) vom Schmp. 67–80°. Durch einmaliges Umkristallisieren aus Petroläther oder durch Sublimation i. Hochvak. kann das Reaktionsprodukt in analysenreiner Form mit dem Schmp. 106–107° erhalten werden; das IR-Spektrum stimmte mit demjenigen von authent. *IV* völlig überein.

b) Eine Lösung von 398 mg *III* (2 mMol) in 20 ccm *o*-Dichlorbenzol wurde nach Zusatz von 136 mg Natriumäthylat (2 mMol) 24 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit Äther verdünnt und mehrfach mit 2*n* HCl ausgeschüttelt. Die salzsaure Phase wurde mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht und erschöpfend mit Äther extrahiert. Die äther. Lösung lieferte nach dem Trocknen und Eindampfen 236 mg *IV* (76 % d. Th.) vom Schmp. 67–80°, das, wie unter a) beschrieben, gereinigt wurde.

3-Curbäthoxy-pseudoteloidin-6.7-carbonat (VI): 1 g *Pseudoteloidin*³⁾ in 25 ccm *Diäthylcarbonat* wurde mit 0.67 ccm einer 30-proz. Natrium-Emulsion so lange erwärmt, bis die

¹⁶⁾ Alle Schmelzpunkte unkorrigiert. Mikroanalysen von A. BERNHARDT, Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim/Ruhr, Dr. K. BÜRGER, München-Obermenzing, und Dr. F. PASCHER, Chem. Inst. d. Univ. Bonn. Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer-Spektrophotometer, Modell 21, aufgenommen.

¹⁷⁾ Teilchengröße 2–20 μ , hergestellt mit dem Natriumdispargator Bauart DEGUSSA, Labortype.

gegenüber der Umsetzung von VIII wesentlich gelinder verlaufende Reaktion einsetzte. Die Wärmequelle wurde entfernt, die Reaktionswärme hielt die Mischung noch eine Zeitlang im Sieden. Nach dem Erkalten wurde die filtrierte Lösung mit Äther verdünnt, mehrfach mit 2*n* HCl ausgeschüttelt und die wäßr. Phase nach dem Alkalisichmachen mit Kaliumcarbonat erschöpfend mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen und Eindampfen der Ätherlösung wurden 780 mg (50 % d. Th.) eines kristallisierten Rückstands vom Schmp. 157 bis 163° erhalten. VI bildete nach dreimaligem Umkristallisieren aus Benzol unter Zusatz von wenig Petroläther derbe, schief abgeschnittene farblose Nadeln vom Schmp. 167.5 – 168.5°.

$C_{12}H_{17}O_6N$ (271.3) Ber. C 53.13 H 6.32 N 5.16 Gef. C 53.25 H 6.30 N 5.30

Teloidinon-diacetat (VII): 15 g *Teloidinon* wurden nach SCHÖPF und ARNOLD³¹⁾ mit 30 ccm *Acetanhydrid* und 60 ccm trockenem Pyridin durch 24 stdg. Aufbewahren bei Zimmertemperatur acetyliert. Die Lösung wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand mehrfach mit Methanol aufgenommen und wieder eingedampft. Schließlich wurden die letzten Reste *Acetanhydrid* und Pyridin im Vakuumexsikkator über Kalilauge und Schwefelsäure entfernt, wobei der Kolbeninhalt erstarrte. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Äther/Petroläther (50 – 60°) wurden 17.2 g VII (77 % d. Th.) in Form farbloser Nadeln vom Schmp. 83 – 85° erhalten; zur Analyse wurde noch einmal umkristallisiert: Schmp. 85 – 86°.

$C_{12}H_{17}O_5N$ (255.3) Ber. C 56.46 H 6.71 N 5.49 Gef. C 56.90 H 6.75 N 5.33

Hydrochlorid: Durch Einleiten von Chlorwasserstoff in eine Chloroformlösung der freien Base; aus Methanol/Isopropyläther farblose Kristalle vom Schmp. um 245° (Zers.). Identisch mit der als Nebenprodukt bei der Gewinnung von Alloteloidinon isolierten Verbindung (l. c.¹¹⁾, S. 1875, Fußnote²¹⁾.

Teloidin-6.7-diacetat (VIII): 5.35 g VII in 500 ccm Äthanol wurden mit einem Teelöffel Raney-Nickel 1 Stde. lang bei Zimmertemperatur und 90 at hydriert. Der Katalysator wurde abgetrennt und die alkohol. Lösung eingedampft, wobei 5.15 g (95 % d. Th.) VIII vom Schmp. 142 – 146° zurückblieben; nach Umkristallisieren aus Chloroform/Petroläther farblose Nadeln vom Schmp. 147 – 149°.

$C_{12}H_{19}O_5N$ (257.3) Ber. C 56.02 H 7.44 N 5.44 Gef. C 56.26 H 7.16 N 6.31

Pikrat: Aus wäßr. Lösung gefällt; nach Umkristallisieren aus Äthanol gelbe Kristalle vom Schmp. 207 – 209°.

$C_{12}H_{19}O_5N \cdot C_6H_3O_7N_3$ (486.4) Ber. C 44.45 H 4.56 N 11.52
Gef. C 44.43 H 4.69 N 11.87

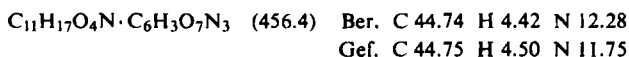
Hydrochlorid: Durch Einleiten von Chlorwasserstoff in eine Chloroformlösung der freien Base; aus Äthanol/Isopropyläther farblose Nadeln vom Schmp. 285°.

$C_{12}H_{19}O_5N \cdot HCl$ (293.7) Ber. C 49.06 H 6.86 N 4.77 Cl 12.08
Gef. C 49.06 H 6.84 N 4.91 Cl 12.16

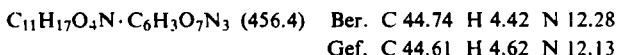
Scopolin (IV) aus *Teloidin-6.7-diacetat* (VIII): 2.57 g VIII (0.01 Mol) in 300 ccm *Diäthylcarbonat* wurden in einem mit Rückflußkühler versehenen Zweihalskolben auf 130° erhitzt. Die Wärmequelle wurde entfernt und die Lösung nach und nach mit 1.1 ccm einer 30-proz. Emulsion von Natrium in Xylol in der Weise versetzt, daß die Reaktionswärme die Mischung gerade im Sieden erhielt. Nachdem alles Natrium zugegeben war, ließ man die intensiv nach Essigester riechende Reaktionsmischung erkalten, saugte den ausgefallenen Niederschlag ab und extrahierte das Filtrat nach dem Verdünnen mit Äther mehrfach mit 2*n* HCl. Die salzsaure Lösung wurde mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht, wiederholt ausgeäthert und die äther. Lösung getrocknet und eingedampft. Es blieben 1.92 g eines Öls

zurück, das nach dem Papierchromatogramm aus *IV* und *Carbäthoxy-scopolin (IX)* bestand. Der ölige Rückstand wurde nunmehr 2 Stdn. lang mit 10-proz. methanol. Kalilauge unter Rückfluß gekocht, wobei 816 mg Kaliumcarbonat (entspr. einem Anteil von 1.35 g oder 70 % *IX* am ursprünglichen Reaktionsprodukt) ausfielen. Die vom Kaliumcarbonat befreite Verseifungslösung wurde i. Vak. auf ein kleines Volumen eingengt, mit wäßriger Kaliumcarbonatlösung aufgenommen und mehrfach mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers blieben 1.28 g (82 % d. Th.) kristallisiertes *IV* vom Schmp. 84–104° zurück, das durch einmaliges Umkristallisieren aus Petroläther in farblosen Platten vom Schmp. 105–106° erhalten wurde.

Von einer in gleicher Weise durch Umsetzung von *VIII* mit Diäthylcarbonat und Natrium erhaltenen Mischung aus *IV* und *IX* wurde in wäßr. Lösung das Pikrat bereitet. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Wasser wurde reines *Pikrat von IX* in Form gelber Nadeln vom Schmp. 204–206° erhalten; keine Schmp.-Depression mit einem nach der folgenden Vorschrift gewonnenen Präparat.



Carbäthoxy-scopolin (IX): 1.5 g *IV* wurden in 15 ccm Diäthylcarbonat gelöst und mit einigen Spänen Natrium 2 Stdn. im Ölbad auf 120–130° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung filtriert und in üblicher Weise aufgearbeitet. Aus dem öligen Reaktionsprodukt wurde das *Pikrat von IX* bereitet, das nach dem Umkristallisieren aus Wasser in gelben Nadeln vom Schmp. 207–209° erhalten wurde.



Scopolin-diphenylessigsäureester (X): 2.57 g *VIII* (0.01 Mol) wurden, wie oben beschrieben, mit Diäthylcarbonat und Natrium-Emulsion umgesetzt. Das resultierende Gemisch aus *IV* und *IX* wurde anschließend mit 4.5 g *Diphenylessigsäure-äthylester*¹⁸⁾ und einigen Spänen Natrium 30 Stdn. lang i. Vak. der Wasserstrahlpumpe auf 120–130° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Kolbeninhalt mit Äther und verd. Salzsäure aufgenommen, die salzsaure Phase wurde mehrfach mit Äther und anschließend mehrfach mit Chloroform durchgeschüttelt. Der Chloroformauszug lieferte nach dem Trocknen und Eindampfen 2.89 g kristallisiertes *Hydrochlorid-halbhydrat von X* (73 % d. Th.). Durch einmaliges Umkristallisieren aus Aceton-Petroläther wurden 2.32 g vom Schmp. 117–118° (Gasentw.) erhalten; keine Schmp.-Depression mit der höherschmelzenden Modifikation eines auf anderem Wege gewonnenen Präparates⁷⁾.

Scopolin-methyläther (XII): 300 mg 6-Hydroxy-7-methoxy-tropin⁶⁾ wurden mit 5 ccm Diäthylcarbonat und einigen Spänen Natrium 2 Stdn. auf 120° erhitzt. Die wie im vorigen Beispiel erfolgte Aufarbeitung lieferte 233 mg *XII* (72 % d. Th.) als hellgelbes, papierchromatographisch einheitliches Öl. Das daraus bereitete Pikrat kristallisierte aus Wasser in gelben gefiederten Nadeln vom Schmp. 160–162°, die mit einem auf anderem Wege bereiteten *Scopolin-methyläther-pikrat*⁷⁾ vom gleichen Schmp. keine Depression ergaben.

Carbäthoxy-6-carbäthoxyoxy-tropin (XV): 1 g 6-Hydroxy-tropin⁸⁾ wurde in 25 ccm Diäthylcarbonat mit 0.5 ccm 30-proz. Natrium-Emulsion bis zum Einsetzen der heftigen Reaktion erwärmt. Nach wenigen Minuten war die Reaktion beendet, worauf die Mischung wie in den vorhergehenden Beispielen aufgearbeitet wurde. Es wurden auf diese Weise 1.26 g (66 % d. Th.) eines zunächst öligen Produktes erhalten, das bald durchkristallisierte. Da *XV*

¹⁸⁾ R. ANSCHÜTZ und E. ROMIG, Liebigs Ann. Chem. 233, 348 [1886].

in allen üblichen organischen Lösungsmitteln leicht löslich ist, wurde es zur Analyse i. Hochvak. sublimiert; Schmp. 67–69°.

$C_{14}H_{23}O_6N$ (301.3) Ber. C 55.80 H 7.69 N 4.65 Gef. C 55.83 H 7.66 N 5.23

Pikrat: Aus äther. Lösung gefällt; nach zweimaligem Umkristallisieren aus 90-proz. Äthanol kleine gelbe Kristalle vom Schmp. 218–219°.

$C_{14}H_{23}O_6N \cdot C_6H_3O_7N_3$ (530.4) Ber. C 45.28 H 4.94 N 10.56 C_2H_5O 16.99
Gef. C 45.45 H 4.91 N 10.64 C_2H_5O 16.59

Eine Reihe von Spaltungsversuchen bei XV, mit und ohne Zusatz basischer Mittel wie Natriumalkoholaten und Silberoxyd, verlief ergebnislos.

6-Carbäthoxyoxy-tropinon (XVII): 7.75 g (0.05 Mol) *6-Hydroxy-tropinon (XVI)*¹⁰⁾ in 100 ccm siedendem absol. Benzol wurden innerhalb 15 Min. mit 16.3 g (14.4 ccm, 0.15 Mol) frisch dest. *Chlorameisensäure-äthylester* versetzt. Die Reaktionsmischung wurde noch 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht, das ausgefallene Hydrochlorid von XVI wurde abgetrennt und das benzolische Filtrat zur Trockne gebracht. Der Rückstand wurde mit Äther versetzt, die ausgefallenen Kristalle wurden wiederum abfiltriert, und das Filtrat wurde nach dem Verjagen des Äthers i. Vak. destilliert. XVII ging als fast farbloses Öl vom Sdp._{0,01} 97–98° über; Ausb. 2.5 g (22% d. Th.).

$C_{11}H_{17}O_4N$ (227.3) Ber. C 58.13 H 7.54 N 6.16 C_2H_5O 19.83
Gef. C 57.93 H 7.55 N 6.45 C_2H_5O 18.87

Pikrat: In wäbr. Lösung gefällt, aus Wasser gelbe Nadeln vom Schmp. 174–175° (Gasentw.).

$C_{11}H_{17}O_4N \cdot C_6H_3O_7N_3 \cdot 1/2 H_2O$ (465.4) Ber. C 43.87 H 4.55 N 12.04 C_2H_5O 9.68
Gef. C 44.03 H 4.65 N 11.89 C_2H_5O 10.04

6-Carbäthoxyoxy-tropin (XVIII): Eine Lösung von 2.45 g XVII in 150 ccm Methanol wurde nach Zusatz von einem Teelöffel Raney-Nickel 4 Stdn. bei Zimmertemperatur und 100 at hydriert. Die vom Katalysator befreite Lösung ergab nach dem Abdampfen des Methanols 2.15 g XVIII (87% d. Th.) als fast farbloses, papierchromatographisch einheitliches Öl.

Pikrat: In äther. Lösung gefällt; aus Wasser Büschel gefiederter gelber Nadeln vom Schmp. 133–135° (Gasentw.).

$C_{11}H_{19}O_4N \cdot C_6H_3O_7N_3$ (458.4) Ber. C 44.54 H 4.84 N 12.22 C_2H_5O 9.83
Gef. C 44.54 H 4.77 N 12.18 C_2H_5O 9.66

Desoxy-scopolin (XIII): 1.8 g XVIII wurden bei Atmosphärendruck destilliert, wobei 560 mg eines fast farblosen Öls vom Sdp. 135–186° erhalten wurden. Mit äther. Pikrinsäure wurden daraus 990 mg eines Pikrates vom Schmp. 274° (Zers.) erhalten, entspr. einer Ausbeute von 27.5% d. Th. an XIII. Das *Pikrat von XIII* kristallisierte aus Wasser in langen gelben Nadeln vom Schmp. 277° (Zers.)¹⁹⁾.

$C_8H_{13}ON \cdot C_6H_3O_7N_3$ (368.3) Ber. C 45.65 H 4.38 N 15.21 Gef. C 45.67 H 4.23 N 15.07

7-Epi-scopolin (XX): Eine Lösung von 514 mg (2 mMol) *Alloteloidin-6.7-diacetat (XIX)*¹¹⁾ in 5 ccm *Diäthylcarbonat* wurde nach Zugabe von einigen Spänen Natrium innerhalb von 7 Min. von 90° auf 125° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung wie bei den vorhergehenden Beispielen aufgearbeitet, wobei 416 mg eines Öls erhalten wurden, das im Papierchromatogramm zwei Flecke zeigte. 200 mg des Reaktionsproduktes wurden durch 1 stdg. Kochen in 10 ccm 5-proz. methanol. Kalilauge verseift. Die Verseifungslösung wurde mit wäbr. Kalium-

¹⁹⁾ Das *Pikrat* von optisch aktivem XIII schmilzt nach WOLFES und HROMATKA⁹⁾ bei 277° (Zers.).

carbonatlösung aufgenommen, durch Ausschütteln mit Äther wurden 134 mg eines papierchromatographisch einheitlichen Öls erhalten, aus dem in wäbr. Lösung 172 mg eines Pikrats vom Schmp. 250–254° gefällt wurden. Das *Pikrat von XX* schmolz nach dreimaligem Umkristallisieren aus Wasser bei 256° (Zers.). Das im Gegensatz dazu leicht wasserlösliche Scopolin-pikrat schmilzt bei 237–238° (Zers.)¹⁾, ebenso waren die IR-Spektren beider Pikrate verschieden.

$C_8H_{13}O_2N \cdot C_6H_3O_7N_3 \cdot 1/4 H_2O$ (388.8) Ber. C 43.24 H 4.28 N 14.41

Gef. C 43.19 H 4.50 N 14.33

KARL ZEILE und ALEX HEUSNER

EINE WEITERE SYNTHESE DES SCOPOLINS; DARSTELLUNG EINIGER SEINER DERIVATE

Aus der Wissenschaftlichen Abteilung der Firma C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim a. Rh.
(Eingegangen am 10. September 1957)

Die früher mitgeteilte Überführung von Meteloidin in Scopolin wurde zu einer rationellen Synthese des Scopolins ausgestaltet. Die Solvolysereaktionen des dabei als Zwischenprodukt auftretenden Scopolin-tosylesters wurden näher untersucht. Eine Reihe von neu dargestellten Estern und substituierten Phenylurethanen des Scopolins wurde pharmakologisch geprüft.

In der vorhergehenden Mitteilung¹⁾ wurde über eine direkte Synthese von Scopolin, 3.6-Oxido-7-hydroxy-tropan (V), durch thermische Zersetzung von Kohlensäureestern aus der Reihe des Teloidinons (I) berichtet. Die hier beschriebene Darstellung von Scopolin knüpfte an eine in einer früheren Mitteilung²⁾ aufgeführte Reaktionsfolge an, nach welcher aus dem Ditosylester des Dihydrometeloidins unter der Einwirkung von Natriummethylat der Tosylester des Scopolins und daraus das Scopolin selbst zu erhalten ist.

Als Ausgangsmaterial für die nunmehr vereinfachte Synthese, die mit einer Ausbeute von 50–60% verläuft, diente gleichfalls Teloidinon (I)³⁾, das in seinen Di-*p*-tosylester (II) umgewandelt wurde. Katalytische Hydrierung von II ergab Teloidin-di-*p*-tosylester (III), dessen Umsetzung mit 1 Mol. Natriummethylat zu Scopolin-*p*-tosylester (IV) führte.

Die weitere Verseifung des Esters IV zu freiem Scopolin (V) ist bereits beschrieben worden²⁾. Auch die hydrogenolytische Spaltung von Scopolin-*p*-tosylester (IV) mit Lithiumaluminiumhydrid⁴⁾ erfolgt nicht an der C–O-Bindung unter Entstehung von Desoxy-scopolin (VI), sondern an der S–O-Bindung unter Bildung von Scopolin (V).

1) K. ZEILE und A. HEUSNER, Chem. Ber. 90, 2800 [1957]; vorstehend.

2) A. HEUSNER und K. ZEILE, Chem. Ber. 90, 2114 [1957].

3) CL. SCHÖPF und W. ARNOLD, Liebigs Ann. Chem. 558, 109 [1947]; J. C. SHEEHAN und B. M. BLOOM, J. Amer. chem. Soc. 74, 3825 [1952].

4) Vgl. z.B. V. MIČOVIĆ und M. LJ. MIHAILOVIĆ, Lithium Aluminum Hydride in Organic Chemistry, S. 122; Izdavačko Preduzeće, Belgrad 1955.