

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.

$C_8H_{13}O_2N \cdot C_6H_3O_7N_3 \cdot 1/4H_2O$ (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).

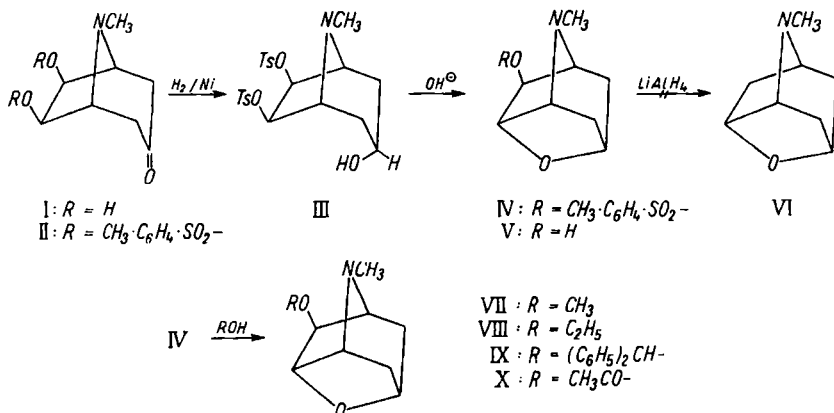
1) K. ZEILE und A. HEUSNER, Chem. Ber. 90, 2800 [1957]; vorstehend.

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].

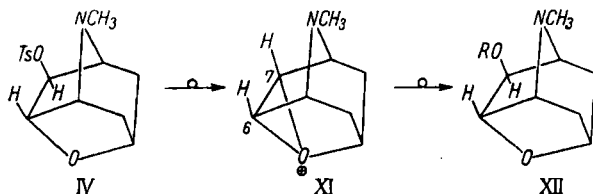
4) Vgl. z.B. V. MIČOVIĆ und M. LJ. MIHAILOVIĆ, Lithium Aluminum Hydride in Organic Chemistry, S. 122; Izdavačko Preduzeće, Belgrad 1955.

Wir hatten auch versucht, den Di-*p*-tosylester (III) durch Verseifung mit einem Überschuß an Alkoholat unmittelbar in Scopolin (V) umzuwandeln. Hierbei ergab sich aber eine Verringerung der Ausbeute, und das so erhaltene Produkt war weniger rein.



Da die papierchromatographisch von Scopolin (V) deutlich verschiedene Beimgung auch bei längerem Kochen des Esters (IV) in methanolischer Lösung ohne Alkalizusatz entstand, handelte es sich hier offenbar um den durch Alkoholyse gebildeten Scopolin-methyläther (VII), was auch durch die Analyse seines Pikrats bestätigt wurde. In gleicher Weise wurden noch Scopolin-äthyläther (VIII) und Scopolin-benzhydryläther (IX) dargestellt.

Was den räumlichen Bau dieser Verbindungen betrifft, so erwies sich Scopolin-methyläther-pikrat als identisch mit dem Pikrat eines auf andere Weise dargestellten¹⁾ Scopolin-methyläthers (VII). Desgleichen war Scopolin-benzhydryläther (IX) identisch mit einer Verbindung, die durch Umsetzung von Scopolin mit Diphenyldiazomethan⁵⁾ gewonnen worden war. Bei der Darstellung dieser Vergleichspräparate können Umlagerungen an C-7 ausgeschlossen werden, so daß also die durch Alkoholyse entstehenden Äther des Scopolins (VII, VIII, IX) die gleiche Konfiguration wie Scopolin (V) und sein Tosylester (IV) besitzen⁶⁾. Auch die Acetolyse von Scopolin-tosylester lieferte unter Erhaltung der Konfiguration an C-7 Scopolin-acetat (X).



⁵⁾ Vgl. MERCK & CO., Inc., Amer. Pat. 2595405 v. 12. 2. 1949/6. 5. 1952, Erf. R. F. PHILLIPS; C. 1955, 3688.

⁶⁾ Zur Stereochemie von Scopolin vgl. die Zusammenfassungen von G. FODOR, Acta chim. Acad. Sci. hung. 5, 379 [1954/55]; Experientia [Basel] 11, 129 [1955]; A. HEUSNER, Arzneimittel-Forsch. 6, 105 [1956].

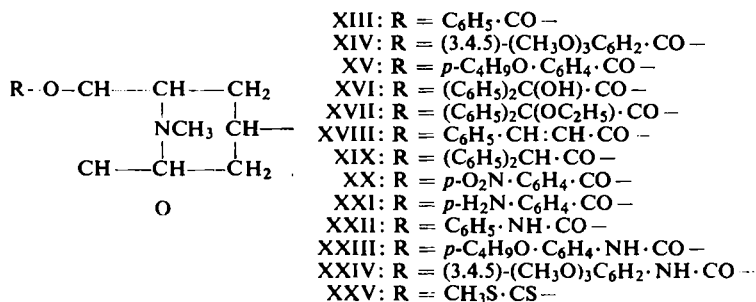
Diese anomal verlaufende Solvolyse von Scopolin-*p*-tosylester läßt sich wohl am besten durch Annahme einer Zwischenstufe von Oxoniumsalz-Charakter (XI) deuten, wobei dann eine zweite Umkehrung (XII) die Konfiguration des Ausgangsmaterials wiederherstellt⁷⁾.

Da im symmetrisch gebauten Oxoniumsalz (XI) die beiden Bindungen O—C-6 und O—C-7 gleichberechtigt sind, werden sie bei der zweiten Reaktionsstufe hälftig gespalten, so daß also bei Verwendung von optisch aktivem IV racemische Äther oder Ester (XII) entstehen müßten. Wir haben diesen Versuch nicht ausgeführt, da er einmal außerhalb unseres Arbeitsgebietes liegt und da ihm ferner infolge der leichten Racemisierbarkeit der Ester des optisch aktiven Scopolins⁸⁾ letzten Endes doch nur geringe Beweiskraft zukäme.

Die relativ leicht stattfindende Solvolyse von Scopolin-*p*-tosylester hängt wohl mit dem basischen Charakter des tertiären Stickstoffs zusammen⁹⁾. Teloidinon-di-*p*-tosylester (II) reagiert allerdings unter analogen Versuchsbedingungen weder mit Alkoholen noch mit Natriumacetat, so daß auch der Äthergruppe ein maßgeblicher Einfluß zukommt.

Zum Zwecke der pharmakologischen Prüfung wurden einige neue Ester und substituierte Phenylurethane des Scopolins dargestellt.

An derartigen Derivaten waren bis jetzt die Ester mit Essigsäure, Benzoesäure, Zimtsäure, Salicylsäure und Hydratropasäure sowie das Phenylurethan bekannt¹⁰⁾, von denen die drei erstgenannten auch pharmakologisch untersucht worden sind¹¹⁾. Diese drei Scopolinester rufen bei Fröschen Narkose, in höheren Dosen Lähmung, hervor, wobei dem Scopolin-cinnamat die weitaus stärkste Wirkung zukommen soll. Eine mydriatische Wirkung konnte in keinem Fall festgestellt werden. Scopolin-benzoat ist auf seine Eignung zur Bekämpfung der Seekrankheit geprüft worden, wobei es sich Scopolamin, Atropin und Hyoscyamin als unterlegen erwies¹²⁾. Ferner haben R. B. MOFFETT und B. D. ASPERGREN¹³⁾ nach Abschluß dieser Arbeit über die Darstellung des Scopolin-phenyl-cyclopentyl-essigsäureesters berichtet, dessen Brommethylat geringe anticholinergische Wirkung besitzt.



Das Benzoat (XIII) und das Phenylurethan (XXII) wurden nach den Angaben der Literatur¹⁰⁾ bereitet. Die Gewinnung des 3.4.5-Trimethoxy-benzoesäureesters (XIV),

⁷⁾ Vgl. D. S. NOYCE und B. R. THOMAS, J. Amer. chem. Soc. **79**, 755 [1957].

⁸⁾ F. TUTIN, J. chem. Soc. [London] **97**, 1793 [1910].

⁹⁾ Vgl. auch die leicht eintretende Methanolyse bei Estern des Cevins mit tertiärem Stickstoff: W. J. ROSENFELDER, J. chem. Soc. [London] **1954**, 2638.

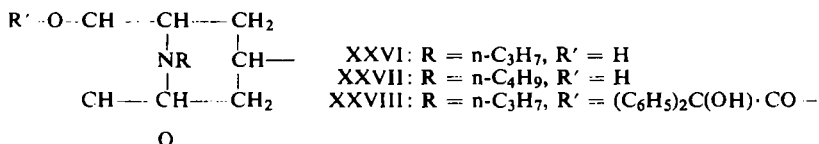
¹⁰⁾ Beilsteins Handbuch der organ. Chemie, 4. Aufl., Bd. 27, 98, I. E.-W. 246, II. E.-W. 62.

¹¹⁾ A. SCHILLER, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **38**, 71 [1897].

¹²⁾ P. K. SMITH und A. HEMINGWAY, Proc. Soc. exp. Biol. Med. **63**, 206 [1946].

¹³⁾ J. Amer. chem. Soc. **78**, 3448 [1956].

p-Butyloxy-benzoesäureesters (XV), Benzilsäureesters (XVI), *O*-Äthyl-benzilsäureesters (XVII) und Zimtsäureesters (XVIII) geschah durch Umesterung, der Diphenyl-essigsäureester (XIX) wurde durch Umsetzung mit Diphenylketen gewonnen¹⁴⁾. Scopolin-*p*-nitro-benzoesäureester (XX), der sich leicht zum *p*-Amino-benzoesäureester (XXI) reduzieren ließ, wurde mit Hilfe des Säurechlorids erhalten. Die Phenylurethane XXIII und XXIV wurden nach K. HUTTON¹⁵⁾ über die betreffenden Säureazide dargestellt. Im Versuchsteil ist noch die Gewinnung von Scopolin-methylxanthogenat (XXV) beschrieben.



An höheren Homologen des Scopolins wurden *N*-*n*-Propyl-norscopolin (XXVI) und *N*-*n*-Butyl-norscopolin (XXVII) dargestellt, letzteres allerdings noch nicht in reiner Form. XXVI wurde in seinen Benzilsäureester (XXVIII) umgewandelt.

Die wichtigsten Ergebnisse der von H. WICK in unserem pharmakologischen Laboratorium durchgeführten Prüfung sind in untenstehender Tabelle enthalten.

Pharmakologische Untersuchungen

Verbindung	Spasmolyse gegen Acetylcholin; Atropin = 1	Mydriatische Wirkung; Atropin = 1	Oberflächen- anaesthetie ¹⁶⁾ ; Cocain = 1
XIII·HBr	<1/1000	—	0
XVIII·HCl	<1/1000	—	0
XIV·HCl	1/1000	—	0
XV·HCl	—	—	5
XVI·HCl	1/7	1/125	5
XVI·CH ₃ Br	1/2 — 1/3	1	0
XVII·HCl	<1/1000	—	0
XIX·HCl	1/800 — 1/900	—	1.5 — 2
XIX·CH ₃ Br	1/200	1/1000	0
XXI·2HCl	—	—	≈ 1
XXII·HCl	—	—	0
XXIII·HCl	—	—	5
XXIV·HCl ¹⁷⁾	<1/1000	—	0
XXVIII·HCl	<1/1000	—	0

Die untersuchten Derivate des Scopolins zeigen durchweg minimale spasmolytische Aktivitäten, Ausnahmen bilden der Benzilsäureester (XVI) und dessen Brommethylat. Auffällig ist in diesem Fall die starke mydriatische Wirkung, während die früher untersuchten Derivate des Scopolins ohne Wirkung auf die Pupille waren¹¹⁾. Ersatz der

¹⁴⁾ Vgl. J. C. SHEEHAN und E. R. BISSELL, J. org. Chemistry **19**, 270 [1954].

¹⁵⁾ J. org. Chemistry **20**, 855 [1955].

¹⁶⁾ Maximale geprüfte Konzentration 1 %.

¹⁷⁾ XXIV in der äquimolaren Menge verd. Salzsäure gelöst.

N-Methylgruppe im Scopolin-benzilsäureester (XVI) durch eine *n*-Propylgruppe (XXVIII) bringt die anticholinergische Wirkung praktisch völlig zum Verschwinden.

Im Hinblick auf die von SCHILLER¹¹⁾ berichtete zentrale Wirkung des Scopolin-zimtsäureesters (XVIII) wurden diese Verbindung und einige andere Scopolinderivate Mäusen subcutan injiziert. Während 100–200mg/kg des Zimtsäureesters (XVIII) und des Phenylurethans (XXII) bereits toxisch bzw. subtoxisch wirkten, ergaben 50mg/kg dieser Verbindungen keine Besonderheiten. Ebenso waren bei 100mg/kg des *O*-Äthyl-benzilsäureesters (XVII) und des Trimethoxy-benzoesäureesters (XIV) weder Sedation noch Erregung festzustellen.

Benzoyl-scopolin-hydrobromid (entspr. XIII) besitzt, was früheren Untersuchern entgangen war, eine auffällige starke Wirkung auf den Blutdruck, und zwar bewirken 3mg/kg beim Hund eine Blutdrucksteigerung um 110mm Hg.

Scopolin-benzhydriyläther (IX)¹⁸⁾ besitzt mit $1/20$ – $1/25$ der Wirkung des Diphenhydramins nur geringe histaminolytische Fähigkeiten, die Spasmolyse gegen Acetylcholin beträgt etwa $1/3$ derjenigen von Atropin. Mit etwa der zehnfachen lokalanaesthetischen Wirkung von Cocain übertrifft er dagegen die wirksamsten Verbindungen aus der Tabelle (S. 2812) um das Doppelte.

Scopolin-hydrobromid kontrahiert den isolierten Meerschweinchenuterus etwa gleich stark wie Tryptamin, während Scopolin-benzilsäureester (XVI) in diesem Test die vierfache Tryptaminwirkung aufweist.

Frau E. FETT danken wir für technische Mitarbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE¹⁹⁾

Teloidinon-di-p-tosylester (II): Lösungen von 9g *Teloidinon*³⁾ und 30g *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in 120 bzw. 40ccm trockenem Pyridin wurden unter Außenkühlung vereinigt und 24 Stdn. bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Anschließend wurde die Lösung in 5*N* HCl gegossen, wobei 21.35g (79% d.Th.) *Hydrochlorid* von II vom Schmp. 187° (Zers.) ausfielen. Durch dreimaliges Umkristallisieren aus verd. Isopropylalkohol wurde das Halbhydrat in farblosen Nadeln vom Schmp. 180° (Zers., Sintern und Braunfärbung ab 170°) erhalten.

$C_{22}H_{25}O_7NS_2 \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$ (525.0) Ber. C 50.32 H 5.18 N 2.67 Cl 6.75 S 12.21
Gef. C 50.52 H 5.23 N 2.50 Cl 6.62 S 11.69

Die freie Base wurde in üblicher Weise aus dem rohen Hydrochlorid bereitet. II bildete nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol/Isopropyläther farblose Nadeln vom Schmp. 144–146°.

$C_{22}H_{25}O_7NS_2$ (479.6) Ber. C 55.10 H 5.26 N 2.92 S 13.77
Gef. C 55.27 H 5.30 N 3.04 S 13.13

Teloidin-6.7-di-p-tosylester (III): 3g II in 250ccm Methanol wurden mit einem Teelöffel Raney-Nickel 5 Stdn. lang bei Zimmertemperatur und 40at hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt, die methanol. Lösung i. Vak. zur Trockne gebracht, der ölige Rückstand kristalli-

¹⁸⁾ Zur pharmakologischen Prüfung wurde das durch Neutralisation der Base erhaltene ölige Hydrochlorid in einer Propylenglykol-Wasser-Mischung 1:1 gelöst.

¹⁹⁾ Alle Schmelzpunkte unkorrigiert. Mikroanalysen von A. BERNHARDT, Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim/Ruhr.

sierte nach Behandlung mit einigen Tropfen Benzol und Petroläther durch; Ausb. 2.8 g (93% d.Th.) vom Schmp. 146°. *III* wurde nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol in Büscheln derber, farbloser Nadeln vom Schmp. 152.5° erhalten.

$C_{22}H_{27}O_7NS_2$ (481.6) Ber. C 54.87 H 5.65 N 2.91 S 13.32
Gef. C 55.07 H 5.86 N 2.60 S 13.15

Scopolin-tosylester (IV): Zu einer Lösung von 482 mg *III* (1 mMol) in 15 ccm absol. Methanol wurden 2.5 ccm einer 1-proz. methanol. Auflösung von Natrium (2.3 ccm, entspr. 1 mMol Natrium) gegeben, und die Mischung wurde 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde i. Vak. auf ein kleines Vol. eingengt, mit wäbr. Kaliumcarbonatlösung aufgenommen und mehrfach ausgeäthert. Der Äther wurde zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft, wobei 266 mg (86% d.Th.) eines zunächst öligen Rückstandes hinterblieben, der nach Zugabe einiger Tropfen Benzol und Petroläther vollständig durchkristallisierte; Schmp. 99–101°, keine Schmp.-Depression mit authent. *IV*²⁾ vom Schmp. 101–102°.

Reduktion von IV: 926 mg *IV* (3 mMol) in 150 ccm absol. Äther wurden mit 0.5 g Lithium-aluminiumhydrid 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die übliche Aufarbeitung ergab 160 mg *Scopolin (V)* (34% d.Th.).

Scopolin-methyläther (VII): 1 g *IV* wurde in 50 ccm absol. Methanol 73 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde auf etwa $\frac{1}{3}$ eingengt, mit wäbr. Kaliumcarbonatlösung aufgenommen und mehrfach ausgeäthert. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers blieben 0.7 g eines Öls zurück, das nach dem Papierchromatogramm zur Hauptsache aus VII bestand, neben wenig Ausgangsmaterial und einer dritten Substanz (7-Epi-scopolin-methyläther?). Das durch Verreiben mit wäbr. Pikrinsäure erhaltene Pikrat schmolz bei 152–156°. Durch mehrfaches Umkristallisieren aus Wasser wurde das *Pikrat von VII* in breiten, gefiederten, gelben Nadeln vom Schmp. 162–163° erhalten.

$C_9H_{15}O_2N \cdot C_6H_3O_7N_3$ (398.3) Ber. C 45.23 H 4.56 N 14.07 CH_3O 7.79
Gef. C 45.07 H 4.43 N 14.20 CH_3O 7.91

Eine geringe Menge des rohen Pikrates war in Wasser unlöslich. Durch mehrfaches Umkristallisieren aus 95-proz. Isopropylalkohol wurde dieser Anteil in kleinen, durchscheinenden, gelben Blöcken vom Schmp. 200° (Gasentw.) erhalten; keine Schmp.-Depression mit dem bei gleicher Temperatur schmelzenden Pikrat von IV.

Scopolin-äthyläther (VIII): 1 g *IV* wurde in 50 ccm absol. Äthanol 55 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung geschah wie bei der Gewinnung des Methyläthers, wobei 520 mg (79% d.Th.) eines farblosen, papierchromatographisch praktisch einheitlichen Öls erhalten wurde. Das aus wäbr. Lösung gefällte *Pikrat von VIII* bildete nach dem Umkristallisieren aus 90-proz. Äthanol gelbe gefiederte Nadeln vom Schmp. 129–130°.

$C_{10}H_{17}O_2N \cdot C_6H_3O_7N_3$ (412.4) Ber. C 46.60 H 4.89 N 13.59 C_2H_5O 10.93
Gef. C 46.95 H 4.70 N 13.42 C_2H_5O 10.27

Scopolin-benzhydryläther (IX)

a) Aus *Scopolin-p-tosylester (IV)*: 620 mg (2 mMol) *IV* wurden mit 1.84 g (10 mMol) Benzhydrol 28 Stdn. auf 120–130° erhitzt. Der Rückstand wurde mit wäbr. Pikrinsäurelösung verrieben und der entstandene Niederschlag, der aus Pikrat und überschüssigem Benzhydrol bestand, dreimal aus 90-proz. Äthanol umkristallisiert, wobei das Benzhydrol in der Mutterlauge blieb. Das reine *Pikrat von IX* vom Schmp. 190–192° ergab keine Schmp.-Depression mit einem nach Weg b) dargestellten Präparat.

b) *Aus Scopolin (V)*: 3.1 g (0.02 Mol) *V* wurden mit 15.5 g (0.08 Mol) *Diphenyldiazomethan*²⁰⁾ in 6ccm absol. Benzol 24 Stdn. lang im Ölbad von 85–95° erwärmt. Anschließend wurde die Mischung mit Äther verdünnt und einige Male mit 2*n* HCl extrahiert. Die salzsaure Phase wurde noch einmal mit Äther durchgeschüttelt, dann mit 30-proz. Natronlauge alkalisch gemacht und mehrfach ausgeäthert. Die äther. Lösung hinterließ nach dem Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels 4.4 g eines gelbbraunen Öls, das bei der Destillation i. Vak. 2.0 g IX (31 % d. Th.) als blaßgelbes, zähflüssiges Öl vom Sdp.₄ 229–232° ergab.

Das Pikrat wurde durch Verreiben einiger Tropfen des Destillats mit wäbr. Pikrinsäurelösung, Auflösen der Ausfällung durch kurzes Aufkochen und Wiedererkaltenlassen erhalten. Nach einmaligem Umkristallisieren aus 90-proz. Äthanol wurde das *Pikrat von IX* in durchscheinenden gelben Platten vom Schmp. 190–191° erhalten.

$C_{21}H_{23}O_2N \cdot C_6H_3O_7N_3$ (550.5) Ber. C 58.90 H 4.76 N 10.18 Gef. C 58.82 H 5.06 N 10.03

Scopolin-acetat (X): 618 mg (2 mMol) *IV* wurden mit 1.64 g (20 mMol) frisch geschmolzenem *Natriumacetat* in einer Mischung von 15ccm Eisessig und 1ccm Acetanhydrid 4 Stdn. lang unter Rückfluß gekocht. Die Reaktionsmischung wurde i. Vak. auf etwa $\frac{1}{3}$ eingeeengt, mit Wasser verdünnt, mit festem Kaliumcarbonat alkalisch gemacht und mehrfach ausgeäthert. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers blieben 350 mg (95 % d. Th.) eines farblosen Öls zurück, das nach dem Animpfen mit kristallisiertem X rasch erstarrte; Schmp. 45–51°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Petroläther (50–60°) wurde X in farblosen Platten vom unscharfen Schmp. 54–58° erhalten; keine Schmp.-Depression mit einem durch Erhitzen von Scopolin und Acetanhydrid gewonnenen Präparat vom gleichen Schmp.²¹⁾.

Scopolin-3.4.5-trimethoxy-benzoesäureester (XIV): 1.55 g *Scopolin* (0.01 Mol) wurden mit 4.5 g *3.4.5-Trimethoxy-benzoesäure-methylester* (0.02 Mol) und einigen Spänen Natrium 30 Stdn. i. Vak. der Wasserstrahlpumpe auf 120–130° erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit Äther und 2*n* HCl aufgenommen, der Äther wurde verworfen und die salzsaure Phase noch zweimal mit frischem Äther durchgeschüttelt. Nunmehr wurde die salzsaure Phase siebenmal mit je 25ccm Chloroform extrahiert, die Chloroformlösung wurde getrocknet und eingedampft; der ölige Rückstand (2.37 g = 61.5 % d. Th.) kristallisierte mit einigen Tropfen Aceton rasch durch: Schmp. 232–234°. Das *Hydrochlorid von XIV* wurde durch dreimaliges Umkristallisieren aus Methanol/Isopropyläther in Büscheln farbloser Nadeln vom Schmp. 243° (Gasentw.) erhalten.

$C_{18}H_{23}O_6N \cdot HCl$ (386.0) Ber. C 56.00 H 6.27 N 3.63 Cl 9.18

Gef. C 55.50 H 6.69 N 3.62 Cl 9.17

Basische Zerlegung des Hydrochlorids in üblicher Weise ergab *XIV*; nach dreimaligem Umkristallisieren aus Petroläther (60–75°) farblose gefiederte Nadeln vom Schmp. 134°.

$C_{18}H_{23}O_6N$ (349.4) Ber. C 61.88 H 6.64 N 4.01 Gef. C 61.93 H 6.96 N 4.08

Scopolin-p-butyloxy-benzoesäureester (XV): Darstellung analog *XIV*; aus Petroläther (50–60°) farblose Platten vom Schmp. 71–73°.

$C_{19}H_{25}O_4N$ (331.4) Ber. C 69.02 H 7.60 N 4.23 Gef. C 68.25 H 7.70 N 4.28

Hydrochlorid: Aus Aceton/Isopropyläther farblose Nadelbüschel vom Schmp. 183–185°.

$C_{19}H_{25}O_4N \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$ (376.9) Ber. C 60.55 H 7.22 N 3.72 Cl 9.41

Gef. C 60.97 H 7.29 N 4.09 Cl 9.73

²⁰⁾ L. I. SMITH und K. L. HOWARD, Org. Syntheses **24**, 53 [1944].

²¹⁾ Lit.: Schmp. 53° (E. MERCK, Dtsch. Reichs-Pat. 79864; Fndl. **4**, 1209).

Scopolin-benzilsäureester (XVI): Darstellung analog XIV; aus Benzol/Petroläther (50–60°) farblose derbe Nadeln vom Schmp. 154–156°.

$C_{22}H_{23}O_4N \cdot \frac{1}{4}C_6H_6$ (384.9) Ber. C 73.32 H 6.42 N 3.64 Gef. C 73.58 H 6.41 N 3.63

Hydrochlorid: Aus Methanol/Isopropyläther Büschel breiter Nadeln vom Schmp. 228–229° (Gasentw.).

$C_{22}H_{23}O_4N \cdot HCl$ (401.9) Ber. C 65.75 H 6.02 N 3.49 Cl 8.82
Gef. C 65.32 H 6.12 N 3.49 Cl 8.98

Brommethylat: Aus Äthanol/Isopropyläther feine Nadeln vom Schmp. 207° (heftige Gasentw.).

$C_{23}H_{26}O_4NBr$ (460.4) Ber. C 60.00 H 5.69 N 3.04 Br 17.36
Gef. C 59.74 H 5.74 N 3.17 Br 17.10

O-Äthyl-benzilsäure-methylester: Durch Verestern von *O*-Äthyl-benzilsäure mit Diazomethan; Sdp.₅ 162.5–163°.

$C_{17}H_{18}O_3$ (270.3) Ber. C 75.53 H 6.83 Gef. C 75.60 H 6.71

Scopolin-O-äthyl-benzilsäureester-hydrochlorid (entspr. XVII): Darstellung analog XIV; aus Äthanol/Isopropyläther Büschel breiter farbloser Nadeln, die nach Trocknen i. Vak. bei 60° noch $1\frac{1}{2}$ Moll. Kristallwasser enthalten und bei 103–105° schmelzen. Zur Analyse wurde bei 50° i. Hochvak. getrocknet, wobei der Kristallwassergehalt auf $\frac{1}{4}$ Mol. zurückging.

$C_{24}H_{27}O_4N \cdot HCl \cdot \frac{1}{4}H_2O$ (434.4) Ber. C 66.35 H 6.61 N 3.22 Cl 8.17
Gef. C 66.43 H 7.17 N 3.32 Cl 7.85

Scopolin-zimtsäureester-hydrochlorid (entspr. XVIII): Darstellung analog XIV. Aus Methanol/Isopropyläther feine farblose Nadeln vom Schmp. 152–154° (Gasentw.).

$C_{17}H_{19}O_3N \cdot HCl \cdot \frac{1}{4}H_2O$ (326.3) Ber. C 62.57 H 6.33 N 4.25 Cl 10.77
Gef. C 62.71 H 6.77 N 4.05 Cl 10.98

Scopolin-diphenylelessigsäureester (XIX): Eine Lösung von 3.1 g *Scopolin* (0.02 Mol) und 4 ccm *Diphenylketen*²²⁾ in 30 ccm absol. Äther wurde 48 Stdn. bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Anschließend wurde die äther. Lösung von abgeschiedenen Schmierern abgesehen, mehrfach mit verd. Salzsäure ausgeschüttelt und die salzsaure Phase nach dem Alkalischmachen mit verd. Natronlauge mehrfach mit Äther extrahiert. In eine Chloroformlösung des nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers zurückbleibenden Öls wurde Chlorwasserstoff eingeleitet. Das Chloroform wurde i. Vak. abdestilliert, wobei 7.2 g (93% d. Th.) eines festen Rückstandes vom Schmp. 85–92° zurückblieben. Das *Hydrochlorid von XIX* bildete nach mehrfachem Umkristallisieren aus Aceton/Petroläther (50–60°) farblose Drusen vom Schmp. 93–95° (Gasentw.). Bisweilen wurde die Substanz auch in einer höherschmelzenden Modifikation mit dem gleichen Kristallwassergehalt und dem Schmp. 118–120° erhalten.

$C_{22}H_{23}O_3N \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$ (394.9) Ber. C 66.91 H 6.38 N 3.55 Cl 8.98
Gef. C 67.14 H 6.72 N 3.23 Cl 8.52

Brommethylat: Aus dem durch übliche alkalische Zerlegung des Hydrochlorids gewonnenen rohen *XIX* vom Schmp. 70–72° mit *Methylbromid* in Acetonitrillösung; aus Methanol/Isopropyläther farblose Nadelbüschel vom Schmp. 209° (heftige Gasentw.).

$C_{23}H_{26}O_3NBr \cdot \frac{1}{2}H_2O$ (453.4) Ber. C 60.93 H 6.00 N 3.09 Br 17.63
Gef. C 61.02 H 6.10 N 3.13 Br 18.41

²²⁾ L. I. SMITH und H. H. HOEHN, Org. Syntheses 20, 47 [1942].

Scopolin-p-nitro-benzoesäureester (XX): Lösungen von 3.1 g *Scopolin* (0.02 Mol) und 4.07 g *p-Nitro-benzoylchlorid* (0.022 Mol) in je 10ccm absol. Benzol wurden unter Außenkühlung vereinigt und dann 24 Std. bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Der ausgefallene Niederschlag (5.7 g, 83% d. Th.) wurde abgesaugt; unscharfer Schmp. 214–230°. Durch mehrfaches Umkristallisieren aus Methanol/Isopropyläther wurde das *Hydrochlorid von XX* in gelblichen Drusen vom Schmp. 263° (Zers.) erhalten.

Die Veresterung läßt sich auch durch 24stdg. Aufbewahren der Komponenten in Pyridinlösung durchführen. Anschließend wird die Reaktionsmischung in 5*n* HCl gegossen, wobei ein Teil des Esterhydrochlorids in fester Form ausfällt. Der Rest kann durch mehrfaches Extrahieren der salzsauren Lösung mit Chloroform gewonnen werden.

$C_{15}H_{16}O_5N_2 \cdot HCl$ (340.8) Ber. C 52.87 H 5.03 N 8.22 Cl 10.41

Gef. C 52.35 H 5.35 N 8.22 Cl 10.62

Die aus dem Hydrochlorid in üblicher Weise gewonnene *Esterbase XX* wurde durch mehrfaches Umkristallisieren aus Petroläther (50–60°) in strahlenförmig angeordneten gelblichen Nadeln vom Schmp. 131–133° erhalten.

$C_{15}H_{16}O_5N_2$ (304.3) Ber. C 59.20 H 5.30 N 9.21 Gef. C 59.50 H 5.29 N 9.13

Scopolin-p-amino-benzoesäureester (XXI): 3.04 g *XX* (0.01 Mol), gelöst in 150ccm Methanol, wurden mit 0.3 g Platindioxyd, das in 50ccm Methanol vorhydriert worden war, mit Wasserstoff vom Atmosphärendruck geschüttelt. Die Hydrierung war nach 80 Min. beendet, worauf die vom Katalysator befreite Lösung i. Vak. eingedampft wurde. Der Rückstand (2.6 g, 95% d. Th.) kristallisierte sofort durch; Schmp. 168–171°. Durch Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther (50–60°) wurde *XXI* in blaßgelben, zu Drusen vereinigten Kristallen vom Schmp. 181–183° erhalten.

$C_{15}H_{18}O_3N_2 \cdot 1/4 C_6H_6$ (293.8) Ber. C 67.44 H 6.69 N 9.53 Gef. C 66.58 H 6.66 N 9.56

Dihydrochlorid: Aus Methanol/Isopropyläther schwach gelbliche kurze Nadeln vom Zers.-P. 251° (starkes Aufblähen).

$C_{15}H_{18}O_3N_2 \cdot 2HCl \cdot 1/2 H_2O$ (356.2) Ber. C 50.57 H 5.94 N 7.86 Cl 19.91

Gef. C 50.78 H 5.73 N 7.71 Cl 20.37

p-Butyloxy-benzoesäure-hydrazid: 22 g *p-Butyloxy-benzoesäure-äthylester* (0.1 Mol) wurden mit 9 g 85-proz. *Hydrazinhydrat* bei einer Ölbadtemperatur von 140° 24 Std. unter Rückfluß gekocht; die Abscheidung des Hydrazids setzte bereits während des Erhitzens ein. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt, wobei 10.3 g *p-Butyloxy-benzoesäure-hydrazid* (49.5% d. Th.) erhalten wurden; nach Umkristallisieren aus Benzol farblose verfilzte Nadeln vom Schmp. 111–113°.

$C_{11}H_{16}O_2N_2$ (208.3) Ber. C 63.44 H 7.74 N 13.45 Gef. C 63.22 H 7.50 N 13.38

Scopolin-p-butyloxy-phenylurethan (XXIII): 4.2 g *p-Butyloxy-benzoesäure-hydrazid* (0.02 Mol) wurden analog der Darstellung von *p-Methoxy-benzoesäureazid*²³⁾ in *p-Butyloxy-benzoesäure-azid* umgewandelt, wobei 3.4 g Rohprodukt (77% d. Th.) vom Schmp. 81–93° erhalten wurden. 2.7 g des rohen Azids (12.5 mMol) wurden nach dem von HUTTON¹⁵⁾ angegebenen „Verfahren A“ mit der äquimolaren Menge *Scopolin* (1.94 g) umgesetzt, wobei 2.2 g (50% d. Th.) *XXIII* erhalten wurden; aus Isopropyläther strahlenförmig angeordnete farblose Nadeln vom Schmp. 120–123°.

$C_{19}H_{26}O_4N_2$ (346.4) Ber. C 65.87 H 7.57 N 8.09 Gef. C 65.57 H 7.54 N 7.91

²³⁾ R. ROBINSON und M. L. TOMLINSON, J. chem. Soc. [London] 1934, 1524.

Hydrochlorid: Aus Aceton/Isopropyläther feine, farblose Nadeln vom Schmp. 204.5 – 207.5°.

$C_{19}H_{26}O_4N_2 \cdot HCl$ (382.9) Ber. C 59.60 H 7.11 N 7.32 Cl 9.26

Gef. C 60.22 H 7.73 N 7.56 Cl 9.52

Scopolin-3.4.5-trimethoxy-phenylurethan (XXIV): Darstellung analog XXIII aus *Scopolin* und 3.4.5-Trimethoxy-benzoesäureazid¹⁵⁾; Ausb. 41 %. Aus Aceton/Petroläther (50 – 60°) farblose Drusen vom Schmp. 146 – 148° (schwache Gasentw.).

$C_{18}H_{24}O_6N_2$ (368.4) Ber. C 58.68 H 6.57 N 7.61 CH_3O 25.27

Gef. C 59.10 H 6.74 N 7.70 CH_3O 25.05

Scopolin-methylxanthogenat (XXV): 3.06 ccm einer 30-proz. Emulsion von Natrium (1.01 g Natrium = 0.044 Mol) in Toluol²⁴⁾ wurden in 100ccm absol. Xylol auf 70° erwärmt. Unter ständigem Durchwirbeln mit einem Vibromischer, was auch bei allen folgenden Operationen der Fall war, ließ man innerhalb 1/2 Stde. eine Lösung von 6.2 g *Scopolin* (0.04 Mol) in 20ccm absol. Xylol zutropfen, wobei die Badtemperatur gleichzeitig auf 110° gesteigert wurde. Die Mischung wurde noch 1 Stde. auf 110 – 120° gehalten, dann wurden bei 60° Badtemperatur 4.56 g (3.62ccm = 0.06 Mol) frisch dest. Schwefelkohlenstoff, der mit etwa der gleichen Menge Toluol verdünnt war, tropfenweise zugegeben, wobei eine gallertartige Ausfällung entstand. Die Reaktionsmischung wurde 24 Stdn. lang bei 60 – 80° gehalten, dann auf Zimmertemperatur gebracht und allmählich mit 5.7 g (2.5ccm = 0.04 Mol) frisch dest. Methyljodid, verdünnt mit etwa der gleichen Menge Toluol, versetzt. Nach weiteren 8 Stdn. bei 60 – 80° ließ man die Mischung erkalten, ein schwach hygroskopischer Niederschlag wurde abgesaugt und verworfen, während das Filtrat nach dem Verdünnen mit 200ccm Äther sechsmal mit verd. Salzsäure ausgeschüttelt wurde. Die salzsaure Phase wurde mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht, mehrfach mit Äther extrahiert und der Äther getrocknet und abgedampft, wobei 6.6 g (67 % d. Th.) eines kristallisierten Rückstandes vom Schmp. 75° zurückblieben. XXV kristallisiert aus Petroläther (60 – 75°) in schwach bräunlich gefärbten rhombischen Kristallen vom Schmp. 79 – 80°.

$C_{10}H_{15}O_2NS_2$ (254.4) Ber. C 48.95 H 6.16 N 5.71 S 26.14

Gef. C 48.97 H 6.16 N 5.76 S 26.02

N-n-Propyl-norscopolin (XXVI): 4.23 g (0.03 Mol) *Norscopolin*²⁵⁾ und 4.05 g (0.033 Mol) *n-Propylbromid* in 100ccm Acetonitril wurden 18 Stdn. lang bei 50° aufbewahrt. Nach dem Absaugen des ausgefallenen *Norscopolin*-hydrobromids wurde die Lösung eingeeengt, wobei weiteres *Norscopolin*-hydrobromid ausfiel. Der ölige Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen, durch Einleiten von Chlorwasserstoff in das Hydrochlorid verwandelt und die Chloroformlösung zur Trockne gebracht. Der ölige Rückstand kristallisierte nach Behandlung mit Aceton durch: 2.9 g vom Schmp. 215 – 226°. Das *Hydrochlorid* von XXVI wurde aus Äthanol/Isopropyläther in Büscheln feiner, farbloser Nadeln vom Schmp. 237 – 238° erhalten.

$C_{10}H_{17}O_2N \cdot HCl$ (219.7) Ber. C 54.66 H 8.26 N 6.38 Cl 16.14

Gef. C 54.92 H 8.49 N 6.47 Cl 16.23

Norscopolin-hydrobromid: Aus Methanol/Isopropyläther farblose Blöcke vom unscharfen Zers.-P. 285 – 290° (Dunkelfärbung ab 270°)²⁶⁾.

$C_7H_{11}O_2N \cdot HBr$ (222.1) Ber. C 37.85 H 5.45 N 6.31 Br 35.98

Gef. C 38.38 H 5.69 N 6.52 Br 36.19

²⁴⁾ Teilchengröße 2 – 20 μ , hergestellt mit dem Natriumdispersator Bauart DEGUSSA, Labor-type.

²⁵⁾ A. HEUSNER, Chem. Ber. 87, 1063 [1954].

²⁶⁾ E. SCHMIDT, Arch. Pharmaz. 243, 559 [1905], gibt an: bei 250° nicht geschmolzen, sondern allmähliche Zersetzung unter Schwarzfärbung.

N-n-Butyl-norscopolin (XXVII): 4.23 g (0.03 Mol) *Norscopolin* und 4.52 g (0.033 Mol) *n-Butylbromid* wurden in 50ccm absol. Äthanol $4\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen der Lösung fiel *Norscopolin-hydrobromid* aus, ein weiterer Teil wurde durch Versetzen der äthanol. Lösung mit Isopropyläther erhalten. Das Filtrat wurde zur Trockne gebracht, der ölige Rückstand in Chloroform gelöst und durch Einleiten von Chlorwasserstoff in das Hydrochlorid verwandelt. Die ausgefallenen kristallisierten Salze des *Norscopolins* wurden wiederum abgetrennt, das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand, 2.52 g, durch Behandlung mit Aceton zur Kristallisation gebracht; Schmp. $178-182^{\circ}$. Das *Hydrochlorid von XXVII* kristallisierte aus Äthanol/Isopropyläther in Büscheln derber, farbloser Nadeln vom Schmp. $183.5-186^{\circ}$; eine geringe Beimengung an *Norscopolin-hydrochlorid* ließ sich auch durch wiederholtes Umkristallisieren nicht abtrennen.

$C_{11}H_{19}O_2N \cdot HCl$ (233.7) Ber. C 56.52 H 8.63 N 5.99 Cl 15.17

Gef. C 55.51 H 8.20 N 6.26 Cl 16.81

N-n-Propyl-norscopolin-benzilsäureester-hydrochlorid (entspr. XXVIII): Darstellung analog XIV. Aus Methanol/Isopropyläther feine farblos, sternförmig angeordnete Nadeln vom Schmp. 257° (Dunkelfärbung, Gasentw.).

$C_{24}H_{27}O_4N \cdot HCl \cdot \frac{1}{4}H_2O$ (434.4) Ber. C 66.35 H 6.61 N 3.22 Cl 8.16

Gef. C 66.68 H 7.26 N 3.47 Cl 8.50

KURT WALLenfELS und WILFRIED DRABER

Über Fluorchinone, I

SYNTHESE VON FLUORANIL DURCH HALOGENAUSTAUSCH

Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Freiburg i. Br.
(Eingegangen am 17. September 1957)

Zur Herstellung von fluorsubstituierten Chinonen wird neben Jodanil und Bromanil vor allem Chloranil mit verschiedenen anorganischen Fluoriden umgesetzt. Leitet man Chloranildampf durch eine heiße Schicht von trockenem Kaliumfluorid, so erhält man 25–30 % d. Th. an reinem Tetrafluorbenzochinon-(1.4). Die verschiedenen gemischten tetrahalogenierten Fluor-chlor-chinone bilden Mischkristalle, die sich in der Hydrochinonstufe papierchromatographisch trennen ließen. Die große Flüchtigkeit von Tetrafluorhydrochinon ermöglicht dessen präparative Abtrennung durch Destillation.

Auf Grund seiner zahlreichen Reaktionsmöglichkeiten stellt Chloranil eines der interessantesten Chinone dar. Es besitzt wohl auch unter allen Benzochinonen die größte technische Bedeutung. Dies beruht darauf, daß der Ersatz der Wasserstoffatome durch Chlor die Verbindung erheblich stabilisiert, das Redoxpotential erhöht und sie somit zu einem geschätzten Oxydationsmittel macht, daß sich zwei oder mehr Chloratome durch zahlreiche andere Gruppen leicht substituieren lassen und daß die Verbindung selbst sowie andere Halogenchinone recht umfangreiche Verwendung