

## 60. Synthesen von substituierten Tropinderivaten

von J. Kebrle und P. Karrer.

(22. I. 54.)

Die Tatsache, dass eine grosse Anzahl der in der Natur vorkommenden Tropanalkaloide interessante und charakteristische physiologische Eigenschaften besitzen, hat Anlass zur Darstellung zahlreicher neuer Verbindungen mit einer dem Tropin und Ecgonin nahestehenden Struktur gegeben. Es sind vier verschiedene Methoden bekannt, das bicyclische System der Tropanalkaloide zu synthetisieren. Die klassische, aber komplizierte Tropinsynthese von *R. Willstätter*<sup>1)</sup>, die zweite Synthese von *R. Willstätter*<sup>2)</sup> und die neue Tropinsynthese von *P. Karrer & H. Alagil*<sup>3)</sup> haben als allgemeine Methoden für die Darstellung abgeänderter Tropangerüste nur beschränkte Bedeutung. Auch die einstufige *Robinson'sche* Tropinonsynthese<sup>4)</sup> aus Bernstein-säuredialdehyd, Methylamin und Aceton (resp. Acetondicarbonsäure) liess sich wegen der schwierigen Darstellung und Empfindlichkeit der dazu benötigten  $\gamma$ -Dialdehyde nicht allgemein präparativ auswerten. *Robinson & Blount*<sup>5)</sup> konnten zwar zeigen, dass man statt Dialdehyde auch  $\gamma$ -Ketoaldehyde für die Synthese des Tropingerüsts brauchen kann, solche sind jedoch ebenfalls wenig bekannt und z. T. schwer zugänglich. Die leicht darstellbaren  $\gamma$ -Diketone zeigen unter den Bedingungen der *Robinson'schen* Synthese nicht das gewünschte Verhalten, so dass als einzige, leicht variierbare Reaktionskomponente das primäre Amin in Frage kam. Diese Variationsmöglichkeit hat man ausgenützt und viele am Stickstoff verschieden substituierte Tropanderivate dargestellt<sup>6)</sup>.

Es ist bekannt<sup>7)</sup>, dass man die erwähnten präparativen Schwierigkeiten umgehen kann, indem man statt 1 Mol eines  $\gamma$ -Dialdehyds 2 Mol Aldehyd oder Keton benutzt. Man gelangt dadurch zu „offenen“ Tropangerüsten, d. h. solchen mit aufgespaltenem Pyrrolidinring. Von einem „offenen“ Tropin leitet sich z. B. das Triacetoamin oder das Eukain B ab. Verwendet man andererseits statt Acetondicarbonsäure andere Verbindungen mit aktiver Methylengruppe, z. B. Benzoylessig-

<sup>1)</sup> Vgl. *R. H. F. Manske & H. L. Holmes*, *The Alkaloids Chemistry and Physiology*, Vol. 1, 290 (1950), Acad. Press Inc. Publ., New York.

<sup>2)</sup> *R. Willstätter & M. Bommer*, A. **422**, 15 (1921).

<sup>3)</sup> *P. Karrer & H. Alagil*, *Helv.* **30**, 1776 (1947).

<sup>4)</sup> *R. Robinson*, *Soc.* **3**, 762 (1917).

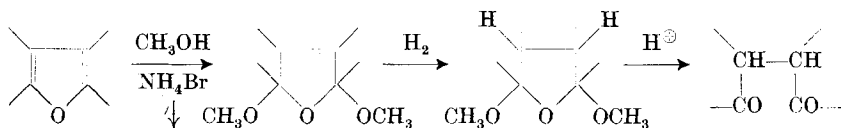
<sup>5)</sup> *B. K. Blount & R. Robinson*, *Soc.* **1933**, 1511.

<sup>6)</sup> *L. C. Keagle & W. H. Hartung*, *Am. Soc.* **68**, 1608 (1946).

<sup>7)</sup> *C. Mannich*, *Arch. Pharm.* **272**, 323 (1934).

säure, Acetessigsäure, so gelangt man zu tropinähnlichen Substanzen mit „offenem“ Piperidinring; solche sind das N-Methyl- $\alpha,\alpha'$ -diphenacyl- resp. das N-Methyl- $\alpha,\alpha'$ -diacetyl-pyrrolidin<sup>1)</sup>.

In den letzten Jahren sind neue bequeme Methoden für die Darstellung von Dialdehyden bekannt geworden<sup>2)</sup>. *N. Clauson-Kaas* und Mitarbeitern ist die Ausarbeitung eines besonders eleganten Verfahrens für die Darstellung von  $\gamma$ -Dicarbonylverbindungen zu verdanken<sup>3)</sup>. Nach diesem Verfahren kann man Furanderivate durch elektrolytische Methoxylierung gemäss dem Schema



sauber und mit ausgezeichneten Ausbeuten in  $\gamma$ -Dialdehyde und  $\gamma$ -Ketoaldehyde überführen.

In der vorliegenden Arbeit haben wir von dieser wertvollen Methode Gebrauch gemacht, um einige unbekannte Tropinderivate, die einen Substituenten oder mehrere solcher an den C-Atomen 1, 6 und 7 des Tropangerüsts tragen, zu synthetisieren und pharmakologisch prüfen zu lassen.

Tropinderivate von diesem Typus kommen bekanntlich auch in der Natur vor; so liegt der Isovaleriansäureester des 3,6-Dioxytropans im Valeroidin vor, einem Nebenalkaloid aus *Duboisia myoporoides*<sup>4)</sup>. Das Meteloidin aus *Datura meteloides*<sup>5)</sup> ist der Tiglinsäureester des 3,6,7-Trioxytropans (Teloidin). Als ein 3,6,7-substituiertes Tropan ist auch das Scopolamin anzusehen.

3,6-Dioxytropans<sup>6)7)</sup> und Teloidin<sup>7)8)</sup> sind synthetisch hergestellt worden. Ein weiteres synthetisches, in der Natur bisher nicht beobachtetes Tropinderivat ist das 1-Methyl-pseudotropin<sup>9)</sup>. Unseres Wissens sind bis heute keine anderen 1,6-oder 7-substituierte Tropinderivate bekannt geworden.

Es schien uns erwünscht, 6-Methoxy- und 6,7-Dimethoxy-tropinon zu synthetisieren und durch Reduktion und Veresterung mit Isovalerian- resp. Tiglinsäure die unbekannten Methyläther des Valeroidins und Meteloidins zu erhalten.

<sup>1)</sup> C. Schöpf & G. Lehmann, A. **518**, 17 (1935).

<sup>2)</sup> Vgl. Zusammenfassung: F. Weygand und Mitarb., Angew. Ch. **65**, 525 (1953).

<sup>3)</sup> N. Clauson-Kaas, F. Limborg & K. Glens, Acta chem. Scand. **6**, 531 (1952).

<sup>4)</sup> G. Barger, W. F. Martin & W. Mitchell, Soc. **1937**, 1820.

<sup>5)</sup> F. L. Pyman & W. C. Reynolds, Soc. **93**, 2077 (1908).

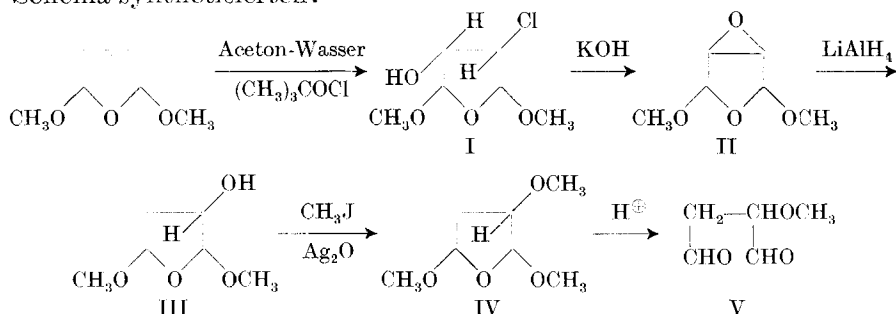
<sup>6)</sup> A. Stoll, B. Becker & E. Jucker, Helv. **35**, 1263 (1952).

<sup>7)</sup> J. C. Sheehan & B. M. Bloom, Am. Soc. **74**, 3825 (1952).

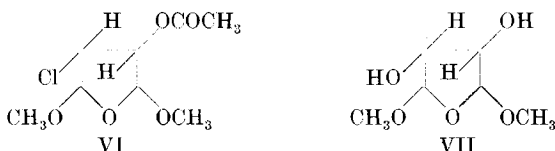
<sup>8)</sup> C. Schöpf & W. Arnold, A. **558**, 109 (1947).

<sup>9)</sup> B. K. Blount & R. Robinson, Soc. **1933**, 1511.

Für die Synthese des 6-Methoxytropinons benötigten wir den Methyläther des Äpfelsäuredialdehyds, den wir gemäss folgendem Schema synthetisierten:



Elektrolytisch hergestelltes 2,5-Dimethoxy-2,5-dihydro-furan<sup>1)</sup> wurde mit tert. Butylhypochlorit in verdünntem Aceton in das trans-Chlorhydrin I überführt, welches sich über das Epoxyd II zum 3-Oxy-2,5-dimethoxy-tetrahydro-furan (III) reduzieren liess<sup>2)</sup>. Durch Methylieren mit Methyljodid in Gegenwart von Silberoxyd entsteht daraus in praktisch quantitativer Ausbeute 2,3,5-Trimethoxy-tetrahydro-furan (IV), welches durch verdünnte Säure leicht zum Äpfelsäuredialdehydmethyläther (V) hydrolysiert wurde. Die Totalausbeute an Dialdehyd, ausgehend vom Dimethoxy-dihydro-furan, beträgt trotz der 5-stufigen Synthese mehr als 75%. Den Äpfelsäure-dialdehydmethyläther haben A. Stoll und Mitarbeiter<sup>3)</sup> auf einem anderen Wege dargestellt und beschrieben.



Führt man die Anlagerung von tert. Butylhypochlorid an 2,5-Dimethoxy-2,5-dihydro-furan in Eisessig aus, so gelangt man zum trans-Chlorhydrinacetat VI. Mit starker wässriger KOH lässt sich dieses in exothermer Reaktion direkt in das Epoxyd II umwandeln. Diese Reaktion ist bei grösseren Ansätzen jedoch unpraktisch und schwer kontrollierbar, weil das entstehende Epoxyd unter den Reaktionsbedingungen teilweise weiter zum trans-Glykol VII aufgespalten werden kann.

Durch Kondensation des Dialdehyds V mit Methylamin und Acetondicarbonsäure unter biologischen Bedingungen<sup>4)</sup> erhielten wir

<sup>1)</sup> N. Clauson-Kaas, F. Limborg & K. Glens, Acta chem. Scand. **6**, 531 (1952).

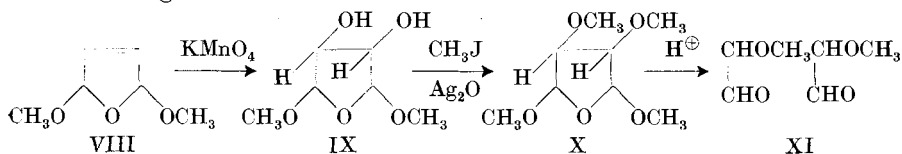
<sup>2)</sup> J. C. Sheehan & B. M. Bloom, Am. Soc. **74**, 3825 (1952).

<sup>3)</sup> A. Stoll, A. Lindenmann & E. Jucker, Helv. **36**, 1500 (1953).

<sup>4)</sup> C. Schöpf & G. Lehmann, A. **518**, 1 (1935).

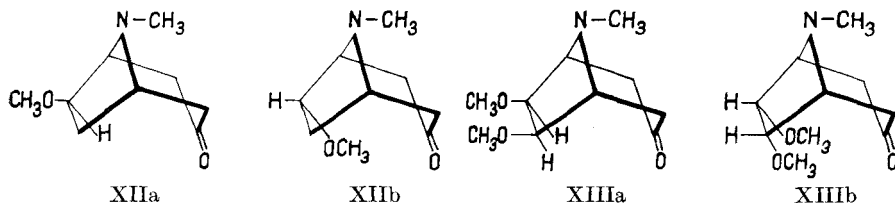
6-Methoxytropinon, welches sich durch katalytische Hydrierung mit Platin in Eisessig in 6-Methoxytropin überführen liess.

Auf einem analogen Wege liess sich auch das 6,7-Dimethoxytropinon (Teloidinodimethyläther) aus Mesoweinsäuredialdehyddimethyläther, Methylamin und Acetondicarbonsäure aufbauen. Den Mesoweinsäuredialdehyddimethyläther haben wir gemäss folgendem Schema hergestellt:

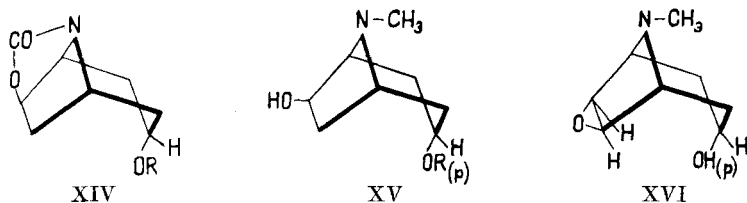


Cis-3,4-Dioxy-2,5-dimethoxy-tetrahydro-furan (IX) wurde früher schon beschrieben<sup>1)</sup>. 2,3,4,5-Tetramethoxy-tetrahydro-furan (X) und der Mesoweinsäuredialdehyddimethyläther (XI) sind neue Verbindungen.

6-Methoxytropinon und cis-6,7-Dimethoxytropinon können theoretisch in je zwei stereoisomeren Formen entstehen (XIIa, XIIb und XIIIa, XIIIb).



Es ist sehr wahrscheinlich, dass die isolierten Alkamine die Strukturen XIIa und XIIIa besitzen und in ihrem sterischen Bau dem in der Natur vorkommenden 6-Oxytropin (aus Valeroidin) und Teloidin entsprechen. Am Valeroidin hat man nämlich zeigen können, dass aus diesem bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat ein inneres Urethan XIV gebildet wird<sup>2)</sup>. Eine einfache Deutung dieser Reaktion ist nur dann möglich, wenn die Oxygruppe am C-Atom 6 des Valeroidins in cis-Stellung zur Stickstoffbrücke liegt.

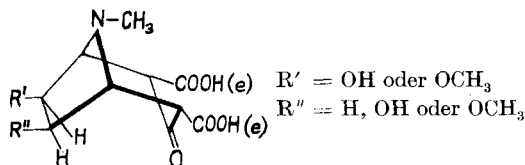


<sup>1)</sup> J. C. Sheehan & B. M. Bloom, Am. Soc. **74**, 3825 (1952).

<sup>2)</sup> W. F. Martin & W. Mitchell, Soc. **1940**, 1155; W. Mitchell & E. M. Trautner, Soc. **1947**, 1330.

In einer vor kurzem erschienenen Abhandlung von A. Stoll, A. Lindenmann & E. Jucker<sup>1)</sup> ist der direkte Beweis erbracht, dass natürliches und synthetisches 3,6-Dioxytropaen denselben sterischen Bau haben. Das synthetische 3,6-Dioxytropaen wurde durch katalytische Hydrierung des 6-Oxytropinons erhalten. Es ist bewiesen<sup>2)</sup>, dass durch katalytische Reduktion von Tropinon zur Hauptsache Tropin entsteht, welches die Oxygruppe am C-Atom 3 in polarer Lage, bezogen auf die Sesselform des Piperidinrings, trägt, d. h. in Transstellung im Vergleich zu der Stickstoffbrücke. Konformationsanalytische Überlegungen<sup>3)</sup> zeigen, dass diese weitgehend stereospezifische Reduktion allgemein für Tropinonderivate gilt. Somit kommt dem Valeroidin die Struktur XV zu. Die Überführung von Hyoscin in das Alkamin des Valeroidins<sup>4)</sup> ist eine weitere Stütze für Struktur XV, da für Scopin wegen der leichten Bildung des Scopolins nur die Struktur XVI in Frage kommt<sup>5)</sup>.

Bei der Synthese des Teloidinons<sup>6)</sup> 7) entsteht auch nur eine Verbindung, obwohl zwei Isomere theoretisch möglich sind. Der Grund für die stereospezifisch verlaufende Tropinonsynthese mit substituierten  $\gamma$ -Dialdehyden ist offensichtlich in einer bevorzugten Konformation zu suchen. Studien an Modellen zeigen, dass die unten angegebene Anordnung sterisch sehr begünstigt ist.



Dieses will natürlich nicht sagen, dass der sterische Faktor für den spezifischen Verlauf solcher Synthesen alleinbestimmend ist.

Bei der katalytischen Reduktion des synthetischen Teloidinons entsteht überwiegend Teloidin (Oxygruppe in polarer Lage). Das am C-Atom 3 stereoisomere Pseudo-teloidin bildet sich bei der Reduktion des Teloidinons mit Natrium in Alkohol.

Die oben aufgeführten Überlegungen führen zum Schluss, dass Meteloidin sehr wahrscheinlich die Konfiguration XVII besitzt und wir darum die Berechtigung haben, den von uns synthetisierten 6-Meth-

<sup>1)</sup> A. Stoll, A. Lindenmann & E. Jucker, *Helv.* **36**, 1506 (1953).

<sup>2)</sup> G. Fodor & K. Mador, *Nature* **169**, 462 (1952); B. L. Zenitz, C. M. Martini, M. Priznar & F. C. Nachod, *Am. Soc.* **74**, 5564 (1952); A. Nickon & L. F. Fieser, *Am. Soc.* **74**, 5566 (1952); E. Hardegger & H. Ott, *Helv.* **36**, 1186 (1953).

<sup>3)</sup> N. L. Paddock, *Chem. and Ind.* **1953**, 63; G. R. Clemon & K. H. Jack, *ebenda* 195; R. C. Cookson, *ebenda* 337; A. K. Bose & D. K. R. Chaudhuri, *Nature* **171**, 652 (1953).

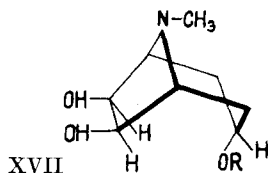
<sup>4)</sup> G. Fodor, *Research* **5**, 534 (1952).

<sup>5)</sup> J. Meinwald, *Soc.* **1953**, 712; R. C. Cookson, *Chem. & Ind.* **1953**, 337.

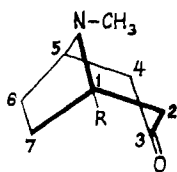
<sup>6)</sup> J. C. Sheehan & B. M. Bloom, *Am. Soc.* **74**, 3825 (1952).

<sup>7)</sup> C. Schöpf & W. Arnold, *A.* **558**, 109 (1947).

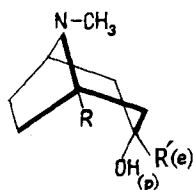
oxy- und 6,7-Dimethoxy-tropinen die Konfigurationen XIIa resp. XIIIa zuzuschreiben.



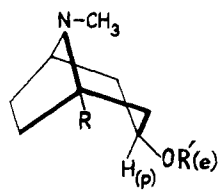
*Blount & Robinson*<sup>1)</sup> haben am Beispiel des 1-Methyltropinons gezeigt, dass man aus  $\gamma$ -Ketoaldehyden (Lävulinaldehyd), Methylamin und Acetondicarbonsäure am C-Atom 1 substituierte Derivate aufbauen kann. Durch die Methode von *Clauson-Kaas* wurde eine Anzahl  $\gamma$ -Ketoaldehyde<sup>2)</sup> leicht zugänglich gemacht. Wir benutzten diese Gelegenheit, um die Allgemeingültigkeit der *Blount-Robinson*-schen Synthese zu prüfen und einige neue 1-substituierte Tropinone zu synthetisieren. Aus dem 5-Methoxy-lävulinaldehyd entstand nach der Methode von *Blount & Robinson* das 1-Methoxymethyl-tropinon (XVIII,  $R = CH_2OCH_3$ ) in einer Ausbeute von 71 % d. Th. Die freie Base ist flüssig. Zu ihrer Charakterisierung haben wir das kristallisierte Pikrat dargestellt. 1-Methoxymethyl-tropinon lässt sich durch Hydrieren in Eisessig in Gegenwart von Platin einheitlich zum kristallisierten 1-Methoxymethyl-tropin (XIX) ( $R = CH_2OCH_3$ ,  $R' = H$ ) reduzieren. Durch Kochen dieses Tropinderivats mit Natriumamylat in Amylalkohol lagert es sich in die Pseudoform um. Die Pseudoform XX ( $R' = H$ ) erhält man auch direkt durch Reduktion des Ketons mit Natrium in Butylalkohol. Diese wurde mit Benzoesäure zum 1-Methoxymethyl-tropacocain verestert ( $R = CH_2OCH_3$ ,  $R' = COC_6H_5$ ).



XVIII



XIX



XX

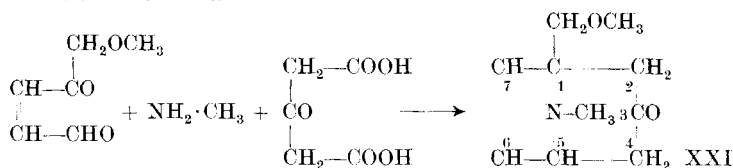
Vom 5-Oxy-lävulinaldehyd ausgehend, erhielten wir das gewünschte 1-Oxymethyl-tropinon (XVIII,  $R = CH_2OH$ ) in guter Ausbeute (46 % d. Th.) erst nach einer Modifikation der *Blount-Robinson*-schen Vorschrift (siehe exp. Teil). Die freie Base kristallisiert als Hydrat, sie lässt sich gut über das kristallisierte Hydrochlorid oder Pikrat reinigen. Durch katalytische Reduktion entsteht das 1-Oxymethyl-tropin (XIX,  $R = CH_2OH$ ), welches als Pikrat charakterisiert wurde.

<sup>1)</sup> B. K. Blount & R. Robinson, Soc. 1933, 1511.

<sup>2)</sup> N. Clausen-Kaas, F. Limborg & K. Glens, Acta chem. Scand. 6, 531 (1952).

Verwendet man statt 5-Oxy-lävulinaldehyd 5-Acetoxy-lävulin-aldehyd, so entsteht wiederum 1-Oxymethyl-tropinon, da während der alkalisch verlaufenden Kondensation Hydrolyse des Esters stattfindet. 1-Acetoxy-methyl-tropinon (XVIII,  $R = CH_2OCOCH_3$ ) erhält man jedoch durch Acetylieren des 1-Oxymethyl-tropinons in Pyridin-lösung mit Essigsäureanhydrid.

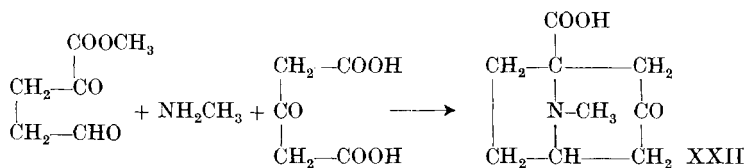
Ein Dehydro-tropinon-Gerüst mit einer Doppelbindung in 6,7-Stellung wäre von grossem Interesse für die Darstellung von Scopinon-derivaten, nachdem bekannt wurde, dass *cis*-Oxydobernsteinsäure-dialdehyd bei der Kondensation mit Acetondicarbonsäure und Methylamin unter Aufspaltung des Oxydrings abnormale Kondensationsprodukte liefert<sup>1)</sup>. Arbeiten von *Schöpf* und Mitarbeitern zeigten, dass auch Maleindialdehyd bei der Kondensation nicht das erwartete Dehydro-tropinon liefert, obwohl russische Autoren behauptet hatten, dass sie dieses auf diesem Wege synthetisiert haben<sup>2)</sup>. Die guten Ausbeuten bei der Synthese des 1-Methoxymethyl-tropinons gaben den Anlass, die Synthese des 1-Methoxymethyl- $\Delta^6$ -dehydro-tropinons (XXI) nach dem Schema



zu versuchen. Während der Kondensation färbte sich das Reaktionsgemisch tieforangerot und nach der üblichen Aufarbeitung liess sich kein einheitliches Keton isolieren. Daraus folgt, dass sich  $\alpha, \beta$ -ungesättigte  $\gamma$ -Ketoaldehyde nicht zu „Tropenonderivaten“ kondensieren lassen.

Dass sich eine Carboxylgruppe in Konjugation zur Ketogruppe für die Kondensation zu Tropinonderivaten nicht störend auswirkt, beweist die Synthese des 1-Carboxy-tropinons.

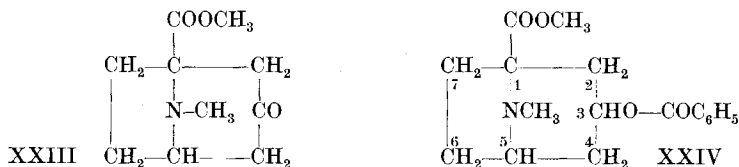
Aus dem  $\alpha$ -Ketoglutar säure-semialdehyd-methylester ( $CHOCH_2CH_2COCOOCH_3$ ) liess sich die Aminosäure (XXII) in 63-proz. Ausbeute darstellen. Auch hier trat während der Kondensation Hydrolyse des Methylesters ein. Die Aminosäure ist eine kristallisierte Verbindung, die in Wasser leicht und in Alkohol schwer löslich ist. Aus Alkohol-Wasser kristallisiert sie mit einem Mol Kristallwasser.



<sup>1)</sup> C. Schöpf & A. Schmetterling, *Angew. Ch.* **64**, 591 (1952).

<sup>2)</sup> Preobrashenski und Mitarb., *Z. obšč. Chim.* **15**, 952 (*Chem. Abstr.* **1946**, 6488).

Mit Methanol und Salzsäure liess sich die Aminosäure XXII in den Methylester XXIII überführen. Dieser destilliert im Vakuum als farbloses Öl, welches sofort durchkristallisiert. Die Verbindung XXIII ist isomer mit dem instabilen, deshalb auch unbekannten „Egoninon“. Durch Reduktion der Ketogruppe und Veresterung mit Benzoesäure erhielt man eine Verbindung XXIV, die sich vom Cocain nur in der Lage der Carbomethoxygruppe unterscheidet.



Über verschiedene Ester der synthetisch hergestellten substituierten Tropin- und Pseudotropinderivate werden wir in einer späteren Veröffentlichung berichten.

### Experimenteller Teil.

2,5-Dimethoxy-3-oxy-4-chlor-tetrahydro-furan (I). 182,5 g Dimethoxydihydro-furan (VIII) wurden in 480 cm<sup>3</sup> Aceton gelöst und mit 480 cm<sup>3</sup> Wasser verdünnt. Unter Rühren hat man eine Lösung von 154 g t-Butylhypochlorit in 300 cm<sup>3</sup> Aceton hinzutropft und zwar so schnell, dass stets eine homogene Lösung resultierte. Sobald 150 cm<sup>3</sup> eingetropft waren, wurden erneut 200 cm<sup>3</sup> Wasser der Mischung hinzugefügt, wonach man den Rest des Hypochlorits hinzutropfte. Das farblose Reaktionsgemisch wurde über Nacht stehengelassen und darauf bei 40° im Vakuum vom Wasser befreit. Das zurückgebliebene farblose, viskose Öl unterwarf man der Destillation im Vakuum. Bei 0,5 mm und 76–85° destillierte die schwach gelbgefärbte Hauptfraktion. Ausbeute 96% d. Th.

C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub>Cl (182,55) Ber. C 39,44 H 6,07% Gef. C 39,49 H 5,85%

2,3,5-Trimethoxy-tetrahydro-furan (IV). 10 g 2,5-Dimethoxy-3-oxy-tetrahydro-furan, die nach der Vorschrift von Sheehan u. Mitarb.<sup>1)</sup> hergestellt wurden, hat man in 150 cm<sup>3</sup> Methyljodid in Gegenwart von 40 g trockenem Silberoxyd unter Rühren 6 Std. am Rückfluss gekocht, wonach das überschüssige Methyljodid im Vakuum bei Zimmertemperatur abgesaugt wurde. Den Rückstand extrahierten wir mehrmals mit trockenem Äther und destillierten den Extrakt nach dem Entfernen des Äthers im Vakuum. Das Trimethoxy-tetrahydro-furan destilliert als farbloses Öl im Kugelrohr bei 85–86°/13 mm (Luftbad). Ausbeute 93% d. Th. n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4300.

C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 51,84 H 8,70 OCH<sub>3</sub> 57,4 %  
(162,18) Gef. „ 52,14 „ 8,33 „ 56,65%

2,3,4,5-Tetramethoxy-tetrahydro-furan (X). Diese Verbindung wurde durch Methylieren des 2,5-Dimethoxy-3,4-dioxy-tetrahydro-furans (IX)<sup>1)</sup> mit Methyljodid in Gegenwart von Silberoxyd hergestellt. (Vorschrift siehe Verbindung IV; hier wurde jedoch die doppelte Menge Methyljodid und Silberoxyd verwendet.) Die Verbindung X ist ein farbloses Öl und siedet im Kugelrohr bei 95°/12 mm (Luftbadtemperatur). Ausbeute 98% d. Th.

C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub> (192,21) Ber. C 49,99 H 8,39% Gef. C 49,99 H 8,26%

6,7-Dimethoxy-tropinon (XIIa, XIIb). 11,5 g 2,3,4,5-Tetramethoxy-tetrahydro-furan wurden in 200 cm<sup>3</sup> 0,1-n. HCl gelöst und 30 Min. bei 75° gehalten. Die abgekühlte Lösung gab man zu einer solchen von 14,6 g Acetondicarbonsäure, 6,75 g Me-

<sup>1)</sup> J. C. Sheehan & B. M. Bloom, Am. Soc. 74, 3825 (1952).



thylaminhydrochlorid, 34 g Natriumacetat und 900 cm<sup>3</sup> Wasser. Das pH der Lösung betrug 4,7. Das Gemisch liess man 3 Tage bei 25° stehen, wobei das pH der Lösung auf 5,3 stieg und die CO<sub>2</sub>-Entwicklung aufhörte. Die Farbe der Lösung war schwach bräunlich. Das Reaktionsgemisch wurde mit festem Kaliumcarbonat stark alkalisch gemacht, mit Natriumchlorid gesättigt und 3 Tage mit Äther kontinuierlich extrahiert. Der Ätherextrakt hinterliess nach dem Verdampfen des Lösungsmittels ein bräunliches Öl, das im Kugelrohr unter 0,05 mm Druck bei 105–110° destillierte (Luftbadtemperatur). Ausbeute 80% d. Th. Das Hydrochlorid der Base kristallisiert aus Alkohol-Äther (Zersp. 198° nach vorgängigem Braunwerden). Das Pikrat lässt sich aus Alkohol oder Aceton-Wasser umkristallisieren. Nach vorgängiger Bräunung zersetzt es sich bei 198–204°.

Hydrochlorid: C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>NCl (235,71) Ber. C 50,95 H 7,70% Gef. C 50,51 H 7,57%

Pikrat: C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>10</sub>N<sub>4</sub> (428,35) Ber. „ 44,86 „ 4,71% Gef. „ 44,92 „ 4,92%

6-Methoxy-tropinon (XIIa, XIIb). 9,7 g 2,3,5-Trimethoxy-tetrahydro-furan wurden in 200 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Salzsäure gelöst und 1 Std. bei 75° gehalten. Die abgekühlte Lösung gab man zu einem Gemisch von 14,6 g Acetondicarbonsäure, 6,75 g Methylaminhydrochlorid und 34 g Natriumacetat, die in 900 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst waren. Nach drei Tagen wurde das Reaktionsgemisch wie bei Verbindung XIIIa, XIIIb aufgearbeitet. 6-Methoxytropinon ist bei Zimmertemperatur flüssig und lässt sich über das kristallisierte Pikrat (Smp. 154°) oder das Hydrochlorid (Zersp. 178°) reinigen. Ausbeute 68% d. Th.

Hydrochlorid: C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>NCl (205,68) Ber. C 52,55 H 7,84% Gef. C 52,13 H 7,52%

Pikrat: C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>N<sub>4</sub> (398,32) Ber. „ 45,23 „ 4,56% Gef. „ 44,99 „ 4,61%

1-Methoxymethyl-tropinon (XVIII, R = CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>). 14 g 2,5-Dimethoxy-2-methoxymethyl-tetrahydro-furan<sup>1)</sup> wurden in 140 cm<sup>3</sup> 0,1-n. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gelöst und 15 Min. auf 75° erwärmt, wobei vollständige Hydrolyse des Acetals stattfand. Das Hydrolysat hat man abgekühlt und mit 1,5 g Calciumcarbonat neutralisiert. Die neutrale wässrige Aldehydlösung wurde zu einem Gemisch aus 24,4 g Acetondicarbonsäure, 27 g Calciumcarbonat, 156 cm<sup>3</sup> Wasser und 70 cm<sup>3</sup> 40-proz. Methylamin unter Rühren während ½ Std. hinzuge tropft. Die Reaktionsmischung blieb 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen, worauf man sie vorsichtig mit 3-n. HCl kongosauer machte. Nachdem die kräftige CO<sub>2</sub>-Entwicklung nachgelassen hatte, wurde die Reaktionsmischung erwärmt, bis die Gasentwicklung praktisch aufgehört hatte. Hierauf machte man sie mit Kaliumcarbonat stark alkalisch und extrahierte 3 Tage mit Äther. Aus dem Ätherextrakt wurde die Base mit 3-n. HCl ausgeschüttelt, mit festem Kaliumcarbonat wieder freigesetzt und in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers hinterblieb die Base als ein schwach bräunlich-gefärbtes Öl, das sich durch Destillation im Vakuum reinigen liess. Man erhielt 41% d. Th. analysenreines Produkt. Siedepunkt 130°/12 mm (im Kugelrohr).

C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N (183,25) Ber. C 65,54 H 9,35% Gef. C 65,58 H 9,13%

1-Methoxymethyl-tropinon-pikrat. 50 mg Base wurden zu einer siedenden Lösung von 70 mg Pikrinsäure in 2 cm<sup>3</sup> Alkohol eingetropft. Beim Erkalten der Lösung kristallisiert das Pikrat. Smp. 171–172° (Zers.).

C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>8</sub>N<sub>4</sub> Ber. C 46,60 H 4,89 N 13,59%  
(412,63) Gef. „ 46,92 „ 4,85 „ 13,51%

1-Methoxymethyl-tropin (XIX, R = CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, R' = H). Das 1-Methoxymethyl-tropinon lässt sich in Eisessig mit Platinoxid zum 1-Methoxymethyl-tropin reduzieren. Die freie Base destilliert im Hochvakuum als farbloses, dickflüssiges Öl, welches beim Stehen durchkristallisiert (Smp. 70°), Sdp. 110°/0,05 mm. Ausbeute 95% d. Th.

1-Methoxymethyl-tropin-Pikrat. 2 g Methoxymethyl-tropin wurden in 20 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst und in der Siedehitze mit der berechneten Menge Pikrinsäure versetzt. Beim Abkühlen der Lösung kristallisierte das Pikrat. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Alkohol Smp. 143°; weiteres Umkristallisieren erhöhte den Smp. nicht.

C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>O<sub>8</sub>N<sub>4</sub> Ber. C 46,46 H 5,12 N 13,61%  
(413,16) Gef. „ 46,57 „ 5,23 „ 13,30%

<sup>1)</sup> N. Clauson-Kaas, F. Limborg & K. Glens, Acta chem. Scand. **6**, 531 (1952).

1,8 g Pikrat, gelöst in 50-proz. Aceton, wurden an einem Ionenaustauscher (IRA 400, mit Cl-Ionen beladen) zerlegt. Beim Eindampfen der Hydrochloridlösung kristallisierte das Hydrochlorid. Dieses wurde in Wasser aufgenommen, alkalisch gemacht, mit Chloroform extrahiert und destilliert. Das regenerierte 1-Methoxy-methyl-tropin besass denselben Smp. wie vor der Pikratfällung, d. h. 70°. Dieses beweist, dass die Hydrierung des Ketons sterisch einheitlich verlaufen ist.

1-Methoxymethyl-pseudotropin (XX,  $R=CH_2OCH_3$ ,  $R'=H$ ). 1-Methoxy-methyl-tropinon (aus 7 g Pikrat) wurde mit 10 g Natrium in 150 cm<sup>3</sup> n-Butanol reduziert. Nach dem Ansäuern des Reaktionsgemisches und Entfernen des Butanols wurde die durch KOH-Lösung freigesetzte Base mit Chloroform erschöpfend extrahiert und im Kugelrohr destilliert. Sdp. 110°/0,04 mm (Luftbadtemperatur).

1-Methoxymethyl-tropacocain (XX,  $R=CH_2OCH_3$ ,  $R'=COC_6H_5$ ). 2 g Methoxymethyl-pseudotropin wurden mit 1,6 g Benzoylchlorid versetzt und bis zur klaren, dünnflüssigen Schmelze erwärmt. Beim Abkühlen erstarrt das Produkt glasig. Es wurde in 20 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst und die Lösung mit der berechneten Menge KOH-Lösung alkalisch gemacht. Die trübe Lösung extrahierte man dreimal mit 30 cm<sup>3</sup> Äther. Der trockene Ätherauszug wurde vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Das flüssige Destillat versetzten wir mit der berechneten Menge Pikrinsäure (2,4 g gelöst in 20 cm<sup>3</sup> Alkohol), wobei das Pikrat sofort auskristallisierte. Aus Aceton-Wasser umkristallisiert, Smp. 183°. Ausbeute 91% d. Th.

1-Oxymethyl-tropinon (XVIII,  $R=CH_2OH$ ). 40,5 g 2,5-Dimethoxy-2-oxymethyl-tetrahydro-furan<sup>1)</sup> wurden in 390 cm<sup>3</sup> 0,1-n. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>  $\frac{1}{2}$  Std. bei 70° gehalten, darauf die Lösung auf Zimmertemperatur abgekühlt und während  $\frac{1}{2}$  Std. in eine Mischung von 75 g Acetondicarbonsäure (neutralisiert in 440 cm<sup>3</sup> Wasser mit 52,2 g CaCO<sub>3</sub>) und 240 cm<sup>3</sup> 35-proz. Methylaminlösung unter Rühren eingetropft. Die Reaktionsmischung hat man 3 Std. weitergerührt und dann 2 Tage stehengelassen, wonach sie bei ca. 40° im Vakuum bis zur Trockene eingedampft wurde. Den Rückstand nahmen wir in so viel n. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> auf, dass die trübe Lösung kongosauer reagierte. Die zunächst starke CO<sub>2</sub>-Entwicklung liess sich durch Erwärmen auf dem Wasserbad zu Ende führen, worauf man die Flüssigkeit auf Zimmertemperatur abkühlte und vom ausgeschiedenen Calciumsulfat abfiltrierte. Das hellbraune Filtrat wurde mit Kalilauge stark alkalisch gemacht, mit Natriumchlorid gesättigt, erneut filtriert und 3 Tage mit Äther extrahiert. Beim Abdampfen des Äthers blieben 25 g rohe Base zurück welche nach der Destillation im Hochvakuum in 100 cm<sup>3</sup> Alkohol aufgenommen und mit der berechneten Menge alkoholischer Pikrinsäure heiss versetzt wurden. Beim Abkühlen kristallisierten 46,5 g Pikrat, welches einer Ausbeute von 46% d. Th. an 1-Oxymethyl-tropinon entspricht. (Die rohe Base lässt sich bequemer über das kristallisierte Hydrochlorid reinigen.) Nach mehrmaligem Umkristallisieren des Pikrats schmolz dieses bei 191° (Zers.).

C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>9</sub>N<sub>4</sub> (398,33) Ber. C 45,23 H 4,56% Gef. C 45,03 H 4,52%

Die aus dem Pikrat zurückgewonnene freie Base kristallisiert als Hydrat.

1-Oxymethyl-tropin (XIX,  $R=CH_2OH$ ,  $R'=H$ ). 1-Oxymethyl-tropinon lässt sich in Eisessig in Gegenwart von Platin zum 1-Oxymethyl-tropin reduzieren. Im Hochvakuum destilliert, erstarrt letzteres in gut ausgebildeten Blättchen, zerfließt aber an der Luft unter Wasseranziehung. Das Pikrat, welches man zweckmässig aus Isopropylalkohol umkristallisieren kann, schmilzt bis 270° nicht, beginnt sich aber langsam oberhalb 250° zu zersetzen.

1-Acetoxy-methyl-tropinon (XVIII,  $R=CH_2OCOCH_3$ ). 1-Oxymethyl-tropinon lässt sich in Pyridin mit Essigsäureanhydrid in das Acetat überführen. Das Acetat ist flüssig und destilliert bei 105–110°/0,04 mm (Kugelrohr; Luftbadtemperatur). Das Pikrat lässt sich aus Alkohol umkristallisieren und schmilzt bei 165°.

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>10</sub>N<sub>4</sub> (440,364) Ber. C 46,36 H 4,58% Gef. C 46,72 H 4,98%

<sup>1)</sup> N. Clauson-Kaas, F. Limborg & K. Glens, Acta chem. Scand. 6, 531 (1952).

1-Acetoxy-methyl-tropin (XIX  $R = CH_2OCOCH_3$ ,  $R' = H$ ) lässt sich durch katalytische Hydrierung aus dem Keton gewinnen.

Das Pikrat, Smp.  $160^\circ$ , lässt sich aus Alkohol umkristallisieren.

$C_{17}H_{22}O_{10}N_4$  (442,38) Ber. N 12,67 Gef. N 12,77%

1-Carboxy-tropinon (XVIII,  $R = COOH$  resp. XXII). 11,5 g 2,5-Dimethoxy-2-carbomethoxy-tetrahydro-furan<sup>1)</sup> wurden mit 87 cm<sup>3</sup> 0,1-n.  $H_2SO_4$  wie üblich hydrolysiert und die Lösung mit 1,3 g Calciumcarbonat neutralisiert. Das neutrale Hydrolysat haben wir zu einer Mischung von 18,1 g Acetondicarbonsäure, 20 g  $CaCO_3$ , 120 cm<sup>3</sup> Wasser und 50 cm<sup>3</sup> 40-proz. Methylamin innerhalb  $\frac{1}{2}$  Std. unter Rühren zugetropft. Nach 2 Tagen wurde die schwach hellbraune Lösung mit halbkonz.  $H_2SO_4$  kongosauer gemacht und solange erhitzt, bis das Schäumen aufhörte. Das ausgefällte  $CaSO_4$  hat man abzentrifugiert, die schwachbraune Lösung mit Äther ausgeschüttelt und dann mit überschüssiger  $Ba(OH)_2$ -Lösung stark alkalisch gemacht. Die nun vom Bariumsulfat abzentrifugierte Lösung wurde im Vakuum bei  $60^\circ$  stark eingeeengt, bis das Methylamin weggesaugt war und die Lösung keinen Geruch mehr aufwies. Die  $Ba(OH)_2$ -alkalische Lösung haben wir vorsichtig mit verdünnter Schwefelsäure fast neutralisiert und dann alles  $SO_4^{2-}$  durch weiteren Barytzusatz gefällt. Die neutrale Lösung wurde durch Zentrifugieren erneut vom Bariumsulfat befreit und im Vakuum bei  $60^\circ$  zur Trockene eingedampft. Es blieb ein bräunlich gefärbtes, kristallines Produkt zurück, welches in Wasser sehr leicht, in Alkohol dagegen schwer löslich war. Aus Alkohol-Wasser kristallisierten 6,3 g farbloser Kristalle. Ausbeute 63% d. Th. Die Aminosäure kristallisiert mit  $\frac{1}{2}$  Mol Kristallwasser. Smp.  $164^\circ$  (Zers.).  $C_9H_{13}O_3N \cdot \frac{1}{2}H_2O$  (192,21) Ber. C 56,24 H 7,54% Gef. C 56,31; 56,35 H 7,44; 7,33%

1-Carbomethoxy-tropinon (XXIII). 5 g Aminosäure XXII wurden in 150 cm<sup>3</sup> mit HCl gesättigtem Methanol gelöst,  $\frac{1}{2}$  Std. zum Sieden erwärmt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das Methanol hat man im Vakuum entfernt, den farblosen glasigen Rückstand in wenig Wasser aufgenommen und unter Äther mit Hydrogencarbonat alkalisch gemacht. Die wässrige Schicht wurde fünfmal mit 50 cm<sup>3</sup> Äther ausgeschüttelt und der getrocknete Ätherauszug eingedampft. Der Ester destillierte bei  $100^\circ/0,1$  mm (Kugelmrohr). Er kristallisierte sofort; Smp.  $72^\circ$ .

$C_{10}H_{15}O_3N$  (197,23) Ber. C 60,89 H 7,67% Gef. C 60,99 H 7,47%

### Zusammenfassung.

Es werden Synthesen des 2,5-Dimethoxy-3-oxy-4-chlortetrahydro-furans (I), 2,3,5-Trimethoxy-tetrahydro-furans (IV), 2,3,4,5-Tetramethoxy-tetrahydro-furans (X), 6,7-Dimethoxy-tropinons (XIIIa, XIIIb), 6-Methoxy-tropinons (XIIa, XIIb), 1-Methoxymethyl-tropinons (XVIII,  $R = CH_2OCH_3$ ), 1-Methoxymethyl-tropins (XIX,  $R = CH_2OCH_3$ ,  $R' = H$ ), 1-Methoxymethyl-pseudotropins (XX,  $R = CH_2OCH_3$ ,  $R' = H$ ), 1-Methoxymethyl-tropacocains (XX,  $R = CH_2OCH_3$ ,  $R' = COC_6H_5$ ), 1-Oxymethyl-tropinons (XVIII,  $R = CH_2OH$ ), 1-Oxymethyl-tropins (XIX,  $R = CH_2OH$ ,  $R' = H$ ), 1-Acetoxy-methyl-tropinons (XVIII,  $R = CH_2OCOCH_3$ ), 1-Acetoxy-methyl-tropins (XIX,  $R = CH_2OCOCH_3$ ,  $R' = H$ ), 1-Carboxy-tropinons (XVIII,  $R = COOH$ ) und des 1-Carbomethoxy-tropinons (XXIII) beschrieben und die Konfiguration bzw. Konformation der erwähnten Tropinon- und Tropinderivate diskutiert.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

<sup>1)</sup> N. Clauson-Kaas, F. Limborg & K. Glens, Acta chem. Scand. **6**, 531 (1952).