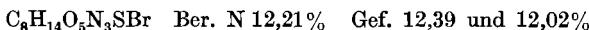


gossen und mit einem Siedesteinchen versetzt. Die Lösung begann alsbald CO_2 zu entwickeln. Nach 45 Min. bei Zimmertemperatur war die Reaktion beendet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand, mit Äther und Essigester gewaschen, kristallisierte beim Verreiben mit 8 ml absolutem Alkohol. Aus Äthanol umkristallisiert, Smp. 180,5–181°, Ausbeute 91%. Trocknen 2 Std. bei 90°/10⁻³ mm Hg.



Die Mikroanalysen wurden in unserer analytischen Abteilung ausgeführt (Leitung: Dr. H. Gysel).

SUMMARY.

Thioesters of amino acids and peptides are prepared from their N-carbobenzoxy derivatives by cleavage of the carbobenzoxy group with HBr in glacial acetic acid.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

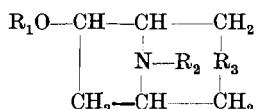
80. Über Synthesen von Tropan- und 6-Alkoxy-tropan-Derivaten mit aromatischen bzw. heterozyklischen Substituenten am Stickstoff-Atom.

6. Mitteilung über Alkaloidsynthesen¹⁾

von A. Stoll, E. Jucker und A. Lindenmann.

(13. II. 54).

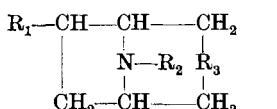
In der 5. Mitteilung dieser Reihe haben wir über Synthesen von neuartigen Verbindungen aus der 6-Alkoxy-tropanreihe berichtet und zahlreiche bisher unbekannte Ketone, Alkohole und Ester vom Typus



R_1 = Alkyl
 R_2 = Alkyl oder Oxyalkyl
 R_3 = CO, CHOH oder CHOAcyl

beschrieben.

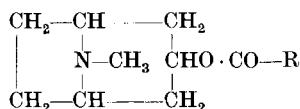
Die vorliegende Arbeit befasst sich nun mit der Darstellung von aromatischen und heterozyklischen Tropanderivaten, denen die folgende allgemeine Formel zukommt:



R_1 = H, —O—Alkyl
 R_2 = aromatischer oder heterozyklischer Rest
 R_3 = CO, CHOH oder CHOAcyl

¹⁾ 5. Mitteilung dieser Reihe: *Helv.* **37**, 495 (1954).

In neuester Zeit sind vielfach Versuche unternommen worden, auf synthetischem Wege zu Verbindungen mit atropin- bzw. scopolaminähnlicher Wirkung zu gelangen und so leicht zugängliche Präparate für den therapeutischen Gebrauch zu schaffen. Manche der zu diesem Zweck hergestellten Verbindungen besitzen in ihrem chemischen Aufbau eine grosse Ähnlichkeit mit den natürlichen Alkaloiden der Tropanreihe¹⁾, während andere in ihrer Struktur keine Beziehungen zum Tropangerüst haben²⁾. Bei den aus Analogiegründen hergestellten synthetischen Präparaten mit Tropanstruktur fällt auf, dass der Zweck der Arbeiten anderer Autoren war, die Säurekomponente an C-3 zu variieren, d. h. Ester des Tropins herzustellen, die sich demnach nur in der Säurekomponente vom Atropin unterscheiden. Diese in grosser Zahl hergestellten Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel:

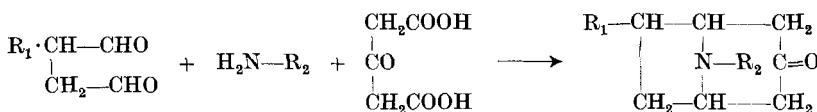


R = aliphatischer,
alkylaromatischer,
aromatischer oder
hydroaromatischer Rest

Durch die Einführung einer Oxygruppe in Stellung 6 des Tropangerüstes haben wir dann eine weitere Haftstelle für Substituenten geschaffen und eine Reihe von entsprechenden 6-Alkoxyderivaten hergestellt. Die synthetischen Tropanderivate der vorliegenden Arbeit unterscheiden sich vom Atropin und seinen Homologen dadurch, dass am *Stickstoffatom* des Tropangerüstes an Stelle der CH_3 -Gruppe und anderer aliphatischer Reste neuartige Substituenten, nämlich aromatische und heterozyklische Reste, eingebaut sind. Die Ketone dieser neuen Reihe werden durch Kondensation des Succindialdehyds bzw. der O-Alkyl-äpfelsäuredialdehyde mit Acetondicarbonsäure und einem aromatischen oder heterozyklischen primären Amin nach dem folgenden Schema erhalten:

¹⁾ *Cl. Schöpf*, Angew. Ch. **50**, 779, 797 (1937); *M. S. Rabinowitsch & R. A. Konowala*, *Z. obšč. Chim.* **9**, 41 (1939); [C. 1939, II, 4484]; Schweiz. Pat. 235489; *K. Miescher & K. Hoffmann*, Helv. **24**, 458 (1941); Schweiz. Pat. 220973; *Cl. Schöpf & W. Arnold*, A. **558**, 109 (1946); *K. K. Kimura, K. Unna & C. C. Pfeiffer*, J. Pharmacol. exp. Therap. **95**, 149 (1949); [Chem. Abstr. **43**, 3929b (1949)]; *A. C. Cope, H. R. Nace & L. L. Estes Jr.*, Am. Soc. **72**, 1123 (1950); *J. P. Wibaut, A. L. van Hulsenbeek & C. M. Siegmann*, Proc. **53**, 989 (1950); *K. Nádor & L. Gyermek*, Mag. Ké. F. **57**, 349 (1951); *K. W. Rosenmund & F. Zymalkowski*, B. **85**, 152 (1952); *Cl. Schöpf & A. Schmetterling*, Angew. Ch. **64**, 591 (1952); *K. Nádor & L. Gyermek*, Acta Chim. Hung. **2**, 369 (1952); *L. Gyermek*, Nature **171**, 788 (1953); *K. Nádor & L. Gyermek*, Acta Chim. Hung. **3**, 323 (1953); *L. H. Sternbach & S. Kaiser*, Am. Soc. **75**, 6068 (1953).

²⁾ *H. R. Ing, G. S. Dawes & Izabelle Wajda*, J. Pharmacol. exp. Therap. **85**, 85 (1945); Brit. Pat. 607258; Franz. Pat. 1045644; D.R.P. 843548; U.S.P. 2558020; *A. W. Weston & R. W. DeNet*, Am. Soc. **73**, 4221 (1951); *St. Norton & A. P. Philips*, Nature **170**, 867 (1953).



$\text{R}_1 = \text{H}$ oder $\text{O}—\text{Alkyl}$; $\text{R}_2 = \text{aromatischer oder heterozyklischer Rest}$.

Überraschenderweise vollziehen sich diese Umsetzungen, die unter physiologischen Bedingungen, wie sie *Schöpf & Lehmann*¹⁾ angegeben haben, durchgeführt wurden, leicht, und man erhält die entsprechenden Tropinonderivate als wohldefinierte und beständige Verbindungen in guter Ausbeute.

Da sowohl Succindialdehyd und Äpfelsäuredialdehyd, resp. dessen O-Alkylderivate, als auch die verschiedensten primären Amine als Ausgangsmaterialien für den Aufbau des Tropangerüstes zur Verfügung stehen, ermöglicht der geschilderte Syntheseweg die Herstellung einer grossen Zahl verschiedenartiger Verbindungen. Die Variationsmöglichkeit wird dadurch noch einmal erhöht, dass die durch Reduktion der so gewonnenen Tropinonderivate erhaltenen Tropine mit verschiedenen Carbonsäuren verestert werden können. In der Tabelle 1 (Seite 652) haben wir eine kleine Auswahl von solchen bisher unbekannten Tropanderivaten aufgeführt; wir beabsichtigen, sie im Zusammenhang mit pharmakodynamischen Untersuchungen weiterhin zu vermehren.

Experimenteller Teil²⁾.

Um Wiederholungen zu vermeiden, beschränken wir uns im Folgenden auf typische Beispiele von Herstellungs vorschriften der in der Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen. Um weiterhin Raum zu sparen, haben wir die Ergebnisse der Mikroanalysen³⁾ in der Tabelle 1 untergebracht.

1. *N*-(2-Thiazolyl)-nortropinon. Die schwefelsaure Lösung von 0,312 Mol Succindialdehyd, die durch zweistündiges Erhitzen von 50,0 g Diäthoxy-tetrahydro-furan in 333 cm³ Wasser und 0,8 cm³ konz. Schwefelsäure auf dem Wasserbad bereitet ist, wird mit einer Lösung von 40,0 g 2-Aminothiazol (0,4 Mol), 133 g Acetondicarbonsäure und 200 g Natriumacetat in 5 l Wasser vereinigt und bleibt nach dem Einstellen auf pH 4,5 (Lyphan) mit Natronlauge ca. 70 Std. bei 25° stehen. Nun setzt man ca. 5 l Chloroform zu, alkaliniert die wässrige Schicht mit konz. Natronlauge bis zum pH 10,5–11,0 (Lyphan) und extrahiert sie wiederholt mit Chloroform, bis der in Äther aufgenommene Rückstand einer im Vakuum eingedampften Probe des Chloroformextraktes mit gesättigter ätherischer Pikrinsäurelösung höchstens noch eine schwache Trübung ergibt. Die vereinigten über Magnesiumsulfat getrockneten Chloroformauszüge werden im Teilverkum auf dem Wasserbad soweit wie möglich eingedampft; der schmutzig-braune Rückstand wird aus Methanol unter Zugabe von Tierkohle und Aluminiumoxyd umkristallisiert. Blättchen vom Smp. 123°. Ausbeute: 16 g (24,6% d. Th., berechnet auf Diäthoxy-tetrahydro-furan).

¹⁾ *Cl. Schöpf & G. Lehmann, A. 518*, 1 (1935).

²⁾ Herrn R. Steiner danken wir auch an dieser Stelle bestens für seine experimentelle Mitarbeit.

³⁾ Die Mikroanalysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Dr. H. v. Bidder, Dr. W. Schöniger) ausgeführt.

Am Stickstoffatom aromatisch bzw. heterozyklisch substituierte Tropan- und 6-Alkoxy-tropan-Derivate

Verbindung	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Sdp. bzw. Smp. (krist. aus)	Analyse
N-(2-Thiazolyl)-nortropinon	C ₁₀ H ₁₂ ON ₂ S (208,28)	123° Blättchen (Methanol)	Ber. C 57,66 H 5,81 N 13,45% Gef. , 57,97 , 6,04 , 13,05% ," , , ,
N-(2-Pyridyl)-nortropinon	C ₁₂ H ₁₄ ON ₂ (202,25)	144—155°/0,01 mm Smp. 71—72°	Ber. C 71,26 H 6,98% Gef. , 71,50 , 6,92% ," , , ,
N-(2-Thiazolyl)-6-methoxy-nortropinon . . .	C ₁₁ H ₁₄ O ₂ N ₂ S (238,30)		
	C ₁₇ H ₁₇ O ₆ N ₅ S (467,41)	103—104° ¹⁾ (Äthanol)	Ber. O 30,81 N 14,98% Gef. , 31,32 , 13,87% ," , , ,
N-(2-Thiazolyl)-6-äthoxy-nortropinon . . .	C ₁₂ H ₁₆ O ₂ N ₂ S (250,31)		
	C ₁₈ H ₁₉ O ₆ N ₅ S (481,43)	110—111° ¹⁾ (Äthanol)	Ber. O 29,91 N 14,55% Gef. , 30,57 , 14,31% ," , , ,
N-Benzyl-6-methoxy-nortropinon	C ₁₅ H ₁₉ O ₂ N (245,31)	149—155°/0,001 mm	
N-Benzyl-6-methoxy-nortropin	C ₁₅ H ₂₁ O ₂ N (247,33)		
N-Benzyl-6-methoxy-nortropin-pikrat . . .	C ₂₁ H ₂₂ O ₆ N ₄ (476,43)	190—192° ¹⁾ (Äthanol oder Aceton)	Ber. O 30,22 N 11,76% Gef. , 30,07 , 11,86% ," , , ,
N-Benzyl-6-äthoxy-nortropin	C ₁₆ H ₂₁ O ₂ N (259,34)	124—130°/0,002 mm	
N-Benzyl-6-äthoxy-nortropin	C ₁₆ H ₂₂ O ₂ N (261,35)	128—132°/0,06 mm (Kugelr.)	Ber. C 73,53 H 8,87% Gef. , 73,09 , 8,50% ," , , ,
N-Benzyl-6-äthoxy-nortropin-benzilsäure-ester-hydrochlorid	C ₃₉ H ₄₄ O ₄ NCl (508,04)	211—212° ¹⁾ Nadeln (Äthanol)	Ber. C 70,92 H 6,75 O 12,60 N 2,76% Gef. , 70,83 , 6,70 , 13,21 , 3,02% ," , , ,

1) Unter Zersetzung.

2. N-Benzyl-6-äthoxy-nortropinon. Die schwefelsaure Lösung des O-Äthyl-äpfelsäuredialdehyds, die man durch zweistündiges Erhitzen von 51 g 2,3,5-Triäthoxy-tetrahydro-furan mit 0,8 cm³ konz. Schwefelsäure in 300 cm³ Wasser auf dem Wasserbad bereitete, wird zu einer Lösung von 73 g Acetondicarbonsäure, 27 g Benzylamin und 170 g krist. Natriumacetat in 4,2 l Wasser gegeben. Das auf pH 4,4 eingestellte Gemisch bleibt bei Zimmertemperatur stehen. Nach 3 Tagen hat die Kohlendioxydentwicklung aufgehört, das pH der Lösung ist auf 4,7-4,8 angestiegen. Man macht mit Natronlauge alkalisch, sättigt mit Kochsalz und extrahiert portionenweise mit total 5 l Chloroform. Der Chloroformauszug wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft, und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. N-Benzyl-6-äthoxy-nortropinon: Sdp. 124-130°/0,002 mm. Ausbeute 28,4 g (43,7% berechnet auf 2,3,5-Triäthoxy-tetrahydro-furan).

3. N-Benzyl-6-äthoxy-nortropin. 28,4 g N-Benzyl-6-äthoxy-nortropinon werden in 250 cm³ abs. Äthanol im Autoklaven mit *Raney*-Nickel 5 Std. bei 40-45° und einem Anfangsdruck von 60 at. hydriert. Man filtriert dann vom Katalysator ab, verjagt den Alkohol im schwachen Vakuum und destilliert den Rückstand im Hochvakuum. Sdp. 128-132°/0,06 mm (Kugelrohr). Ausbeute 15,8 g (55%).

4. N-Benzyl-6-äthoxy-nortropin-benzilsäureester. Man erhitzt eine Mischung von 6 g N-Benzyl-6-äthoxy-nortropin und 11,8 g Benzilsäure-äthylester mit ca. 0,2 g Natrium 30 Std. im Vakuum (ca. 1 mm Hg) am Rückfluss auf 125-130°, nimmt das Reaktionsgemisch nach dem Abkühlen in 50 cm³ 2-n. Salzsäure auf und entfernt den unverbrauchten Benzilsäure-äthylester durch Schütteln mit total 130 cm³ Äther. Die wässrige salzsäure Lösung wird nun mit total 300 cm³ Chloroform ausgeschüttelt, welches das Hydrochlorid des N-Benzyl-6-äthoxy-nortropin-benzilsäureesters aufnimmt. Der Chloroformauszug wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man löst den Rückstand in wenig Äthanol, filtriert durch Tierkohle und bringt das Alkaloidsalz aus Äthanol durch Zusatz von Äther zur Kristallisation. Die Ausbeute betrug in einem Beispiel 2,45 g (21%). N-Benzyl-6-äthoxy-nortropin-benzilsäureester-hydrochlorid kristallisiert aus Äthanol in zu Büscheln vereinigten Nadeln vom Smp. 211-212° (Zers.).

Zusammenfassung.

Es wird über die Synthese von bisher unbekannten Nortropinon- und 6-Alkoxy-nortropinon-Derivaten berichtet, die am Stickstoffatom einen aromatischen oder heterozyklischen Rest tragen. Diese Tropinone wurden zu den entsprechenden Tropinen reduziert und diese durch Veresterung mit aromatischen Säuren in die entsprechenden Tropeine bzw. 6-Alkoxy-tropeine übergeführt. Die Verbindungen dieser Reihe sind sowohl für sterische Untersuchungen, wie im Hinblick auf ihre pharmakodynamischen Eigenschaften von Interesse.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium
Sandoz, Basel.