

Zur Chemie von Tropan-Derivaten, III¹⁾

Darstellung von Nor-(–)-scopolamin sowie einiger Norscopin- und Scopinester

von Gottfried Werner und Rudolf Schickfließ²⁾

Aus dem Max-Planck-Institut für Hirnforschung, Arbeitsgruppe Neurochemie,
D-6 Frankfurt/Main-Niederrad

Eingegangen am 2. April 1969

Durch oxydative Entmethylierung von (–)-Scopolamin (1) mit KMnO_4 wird in einfacher Weise Nor-(–)-scopolamin (2) erhalten. Einige Oxydationsnebenprodukte, *N*-Formyl-nor-(–)-scopolamin (5), *N*-Formyl-apo-norscopolamin (4) und Apo-norscopolamin (3), werden isoliert. Die Synthesen von (–)- β -Chlor- α -phenyl-propionsäure-norscopinester·HCl (6), 3·HCl, α,β -Dihydroxy- α -phenyl-propionsäure-scopinester·HCl, α,β -Dihydroxy- α -phenyl-propionsäure-norscopinester·HCl und 1-[3,4-Dimethyl-phenyl]-cyclohexen-(3)-carbonsäure-(1)-scopinester-hydrochlorid-hydrat werden beschrieben.

*The Chemistry of Tropane Derivatives, III*¹⁾. *Syntheses of Nor-(–)-scopolamine and Some Norscopine and Scopine Esters*

Nor-(–)-scopolamine (2) is synthesized from (–)-scopolamine (1) by simple oxidative demethylation with KMnO_4 . Some by-products, *N*-formyl-nor-(–)-scopolamine (5), *N*-formyl-apo-norscopolamine (4), and apo-norscopolamine (3) are isolated. The syntheses of norscopine (–)- β -chloro- α -phenylpropionate·HCl (6), apo-norscopolamine·HCl (3), scopine α,β -dihydroxy- α -phenylpropionate·HCl, norscopine α,β -dihydroxy- α -phenylpropionate·HCl and scopine (3,4-dimethylphenyl)-3-cyclohexene-1-carboxylate·HCl·H₂O are described.

Die Oxydation des (–)-Scopolamins (1) zur entsprechenden Norverbindung 2 gelang erstmals Schmidt, Werner und Kumpe³⁾ durch Oxydation der *O*-Acetyl-Verbindung mit wäßr. KMnO_4 -Lösung und anschließender Verseifung mit halbkonz. Salzsäure. Eine Modifizierung dieser Methode veröffentlichten kürzlich Bertholdt und Pfeleger⁴⁾.

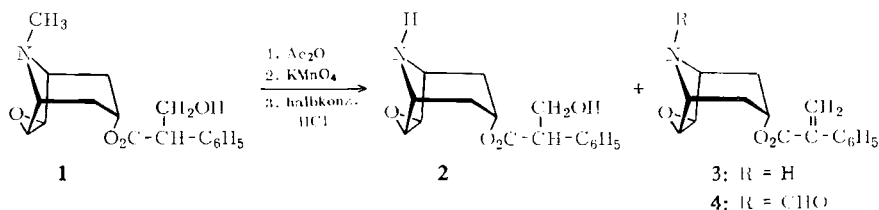
¹⁾ II. Mitteilung: G. Werner, R. Hackel, N. Mohammad, N. Seiler und K.-H. Störr, Liebigs Ann. Chem. 708, 210 (1967).

²⁾ Teil der Dissertation R. Schickfließ, Frankfurt (Main) 1969.

³⁾ H.-L. Schmidt, G. Werner und G. Kumpe, Liebigs Ann. Chem. 688, 228 (1965).

⁴⁾ H. Bertholdt und R. Pfeleger, Arch. Pharmaz. 301, 934 (1968).

Bei Untersuchungen zur Ausbeutesteigerung konnten wir zwei Nebenprodukte dieser Reaktion charakterisieren. Nach Hydrolyse des *O*-Acetyl-nor-(–)-scopolamins (Rohprodukt, das geringe Mengen an *O*-Acetyl-*N*-formyl-nor-(–)-scopolamin enthielt) mit Salzsäure fanden wir dünn-schichtchromatographisch neben Nor-(–)-scopolamin (**2**) zwei unbekannte Stoffe. Einer konnte durch Extraktion mit Petroläther abgetrennt und IR-, UV- und NMR-spektroskopisch als Apo-norscopolamin (**3**) identifiziert werden. Extraktion mit Äther oder Chloroform lieferte das Hauptprodukt **2**, dessen NMR-Spektrum dem von **1**⁵⁾ weitgehend ähnelte.



Aus den Mutterlaugen konnte durch Chromatographie an Kieselgel und nachfolgende Elution mit Benzol *N*-Formyl-apo-norscopolamin (**4**) isoliert werden. Als Strukturbeweis dienten Elementaranalyse und IR-Spektrum; dieses zeigt neben der Ester-CO-Bande bei 1700 cm^{-1} eine Amid-CO-Bande bei 1660 cm^{-1} . Da sich *O*-Acetyl-(–)-scopolamin in schwach basischem Medium leicht in Aposcopolamin überführen läßt⁶⁾, ist anzunehmen, daß die beiden Apoverbindungen beim Einengen des schwach basischen Oxydationsproduktes entstehen.

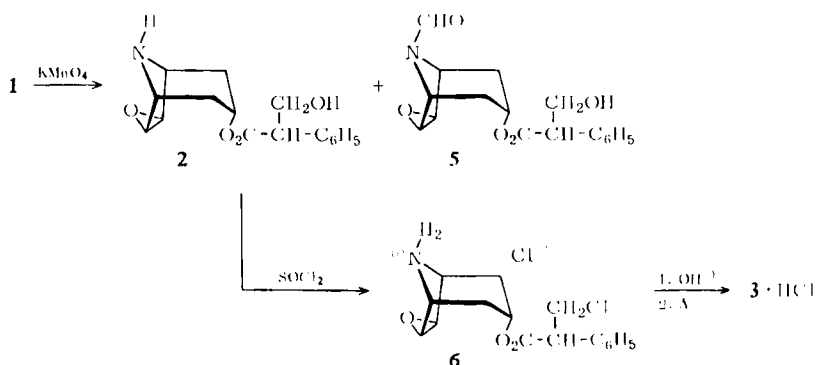
Bei weiteren Untersuchungen zur Ausbeuteverbesserung stellten wir fest, daß **1** auch direkt ohne Schutz der Hydroxy-Gruppe zu **2** oxydierbar ist. Die neue Methode arbeitet schneller und mit besserer Ausbeute (58% d. Th.). Eine weitere Steigerung der Ausbeute gelingt durch Verseifung des *N*-Formyl-nor-(–)-scopolamins (**5**), das bei dieser Oxydation als Nebenprodukt auftritt.

Diese Darstellungsmethode von **2** ist durchaus überraschend und ungewöhnlich. Man sollte annehmen, daß das Oxydationsmittel auch an der Hydroxy-Gruppe angreift. Produkte, die auf eine solche Nebenreaktion hinweisen, konnten nicht isoliert werden. Daraus muß man schließen, daß die Hydroxy-Gruppe sterisch geschützt ist. Am Dreiding-Modell ist zu sehen, daß die Hydroxy-Gruppe bis in die Nähe des Epoxid-Ringes reicht. Wir vermuten daher eine Wasserstoff-Brückenbindung zwischen dem H-Atom der Alkohol-Gruppe und den π -Elektronen des Epoxid-Ringes, für die sich entweder ein freies Elektronenpaar des Sauerstoffs oder die zwischen den beiden C-Atomen (6 und 7) lokalisierte höhere Elektronendichte⁷⁾ anbietet.

⁵⁾ S. R. Johns und J. A. Lambertson, Chem. Commun. **1965**, 458.

⁶⁾ E. R. Garrett, J. Amer. chem. Soc. **79**, 1071 (1957).

⁷⁾ A. D. Walsh, Trans. Faraday Soc. **45**, 179 (1949).



Aus Nor-(-)-scopolamin (**2**) wurden zwei neue Ester des Norscopins dargestellt, nämlich Apo-norscopolamin (**3**) und (-)-β-Chlor-α-phenyl-propionsäure-norscopinester (**6**). Dazu wurde **2** analog der Aposcopolamin-Darstellung⁸⁾ durch Thionylchlorid in 75proz. Ausbeute in das Hydrochlorid des (-)-β-Chlor-α-phenyl-propionsäure-norscopinesters (**6**) übergeführt. Nach Isolierung der Base **6** erhielten wir daraus nach halbstdg. Erhitzen auf 70° in 91proz. Ausbeute Apo-norscopolaminhydrochlorid (**3**).

Da eine Veresterung des Scopins mit Carbonsäuren beträchtliche Schwierigkeiten bereitet, haben wir versucht, den Säureteil des (-)-Scopolamins (**1**) zu verändern, um zu neuen Scopinestern zu kommen. Aposcopolamin kann leicht durch Osmiumtetroxid in 70proz. Ausbeute in den α,β-Dihydroxy-α-phenyl-propionsäure-scopinester übergeführt werden. Entsprechend synthetisierten wir den Ester des Norscopins aus Apo-norscopolamin.

Daß die Doppelbindung im Aposcopolamin als Dienophil wirken kann, wurde bei der thermischen Dimerisierung von Aposcopolamin zu Scopadonin⁹⁾ gezeigt. Auch Atropasäure-analoge Verbindungen werden als Dienophile verwendet¹⁰⁾. Entsprechend diesen Angaben erhielten wir nach Umsetzung von Aposcopolamin mit 2,3-Dimethyl-butadien in einem Bombenrohr bei 100° eine Ausbeute von ca. 20% Diels-Alder-Produkt.

Für die Aufnahme von NMR- und Massenspektren danken wir Herrn Dr. H. Rehling (Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt/Main) und den Herren Dr. B. Hampel und Dr. L. Pohl (Fa. E. Merck, Darmstadt) herzlich. R. Schickfluß dankt der Max-Planck-Gesellschaft für ein Stipendium.

⁸⁾ R. B. Moffett und B. D. Aspergren, J. Amer. chem. Soc. **78**, 3448 (1956).

⁹⁾ W. Küssner und H. W. Voigtländer, Arch. Pharmaz. **284**, 197 (1951).

¹⁰⁾ K. Nilsson, Acta chem. scand. **19** (8), 1951 (1965).

Beschreibung der Versuche

Die *Schmelzpunkte* wurden mit dem Leitz-Mikroskopheiztisch bestimmt und nicht korrigiert. — Die *Elementaranalysen* führte das Laboratorium von I. Beetz, Kronach/Oberfranken, aus. — Die *IR-Spektren* wurden mit einem Perkin-Elmer-Spektrophotometer, Modell 21, die *UV-Spektren* mit einem Zeiss-Spektralphotometer PMQ II aufgenommen.

Nor-(–)-scopolamin (2). — a) Aus *O-Acetyl-nor-(–)-scopolamin*³⁾: 16.5 g *O-Acetyl-nor-(–)-scopolamin*³⁾ (Rohprodukt) werden bei Raumtemperatur mit 160 ccm halbkonz. *Salzsäure* 60 Min. behandelt. Nach Einengen i. Vak. versetzt man unter Eiskühlung mit 100 g K_2CO_3 und schüttelt mehrmals mit Cyclohexan bzw. Petroläther aus. Man erhält etwa 3.8 g wenig verunreinigtes *Apo-norscopolamin (3)* (Isolierung s. unten). Die wäbr. Lösung wird mit $CHCl_3$ mehrmals extrahiert, die Ausbeute an uneinheitlichem Rohprodukt beträgt 10.6 g. Dieses bräunliche Öl löst man in Essigsäureäthylester und behandelt es mit Tierkohle. Durch Einengen des Filtrats und Zusatz von Petroläther bis zur schwachen Trübung beschleunigt man die Kristallisation, die nach mehrtägigem Aufbewahren bei 5° 4.2 g **2** ergibt; durch Einengen der Mutterlaugen werden weitere 0.6 g erhalten. Gesamtausbeute 4.8 g (33%) vom Schmp. 111–112° (Lit.³⁾ 112–114°).

Isolierung des Apo-norscopolamins (3). — Die ölige Verbindung aus dem Petrolätherextrakt hat nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther einen Schmp. von 51.5 bis 52.5°. — *IR-Spektrum* (KBr): 1705 (Ester-CO), 1615 (C=C), 870–830 cm^{-1} (Epoxid-Doppelbande).

$C_{16}H_{17}NO_3$ (271.3) Ber. C 70.79 H 6.32 N 5.16 Gef. C 70.14 H 6.22 N 5.06

N-Formyl-apo-norscopolamin (4). — 1.4 g Harz aus den Mutterlaugen der *Nor-(–)-scopolamin-Darstellung* werden an *Kieselgel* (Merck) chromatographiert; als Elutionsmittel dient Benzol mit steigenden Mengen Methanol (bis 1.0%). Ausbeute 0.11 g **4** vom Schmp. 129°. — *IR-Spektrum* (KBr): 1700 (Ester-CO), 1660 (Amid-CO), 1610 (C=C), 865–840 cm^{-1} (Epoxid-Bande).

$C_{17}H_{17}NO_4$ (299.3) Ber. C 68.21 H 5.72 N 4.68 Gef. C 68.24 H 5.80 N 4.83

b) Aus *(–)-Scopolamin (1)* durch direkte *Demethylierung*: 10 g (22.8 mMol) $1 \cdot HBr \cdot 3H_2O$ (Merk) werden in 150 ccm Wasser gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird mit K_2CO_3 auf 7–7.5 gebracht; innerhalb 30 Min. werden 300 ccm einer 3proz. wäbr. $KMnO_4$ -Lösung bei Raumtemperatur zugetropft. Der pH-Wert wird währenddessen mit verd. Schwefelsäure im angegebenen Bereich gehalten. Danach wird noch 40 Min. bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das überschüssige $KMnO_4$ durch Methanol zerstört; man filtriert ab und wäscht mit Äthanol nach. Nach Ansäuern des schwach basischen Filtrats engt man auf 100 ccm ein. Durch Ausschütteln mit 500 ccm $CHCl_3$ wurde *N-Formyl-nor-(–)-scopolamin (5)* (s. S. 156) abgetrennt. Die wäbr. Lösung wird mit K_2CO_3 alkalisiert; man extrahiert mehrfach mit $CHCl_3$. Nach Trocknen des Extraktes mit $CaCl_2$ und Eindampfen bleiben 3.84 g (58%) eines Harzes zurück, das beim Anreiben durchkristallisiert. Schmp. 112° (aus Aceton/Äther). — *IR-Spektrum* (KBr): 3400 (OH), 3250 (NH), 1720 (Ester-CO), 855 und 845 cm^{-1} (Epoxid). — *UV-Spektrum* (Äthanol): λ_{max} (log ϵ) = 252 (1.8), 258 (2.07), 264 m μ (1.9). — *NMR-Spektrum* ($CDCl_3$): 2.62 (d, J = 3 Hz), 3.26 ppm (d, J = 3 Hz); innerer Standard TMS. — *Massenspektrum*: Molekül-Peak m/e = 289.

$C_{16}H_{19}NO_4$ (289.3) Ber. C 66.42 H 6.62 N 4.84 Gef. C 66.82 H 6.57 N 4.96

Hydrochlorid von 2: Schmp. 203–205°. — *IR-Spektrum* (KBr): 1595 cm^{-1} (NH_2^{\oplus}).

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{Cl}$ (325.8) Ber. C 58.98 H 6.19 N 4.30 Gef. C 58.58 H 5.97 N 4.29

Isolierung von N-Formyl-nor-(–)-scopolaminhydrochlorid (5·HCl). — Der CHCl_3 -Extrakt der sauren Lösung (S. 155) wird mit CaCl_2 getrocknet. Nach dem Eindampfen bleiben 1.3 g (18%) eines gelbbraunen Harzes zurück, das nur wenig verunreinigt ist. Es wird mehrfach mit je 100 ccm Äther erwärmt und digeriert. Die Ätherextrakte werden eingengt und unter Rühren mit einem Überschuß an äther. Salzsäure versetzt; dabei scheidet sich $5\cdot\text{HCl}$ ab, dessen Isolierung unter Feuchtigkeitsausschluß gelingt. Schmp. 86–87°. — *IR-Spektrum* (KBr): 3400 (OH), 1720 (Ester-CO), 1690–1640 (Amid-CO), 850 cm^{-1} (Epoxid).

Hydrolyse von 5·HCl zu Nor-(–)-scopolamin (2): 3.8 g $5\cdot\text{HCl}$ werden in 30 ccm Wasser und 35 ccm 32proz. Salzsäure gelöst. Nach 30 Min. bei 75° läßt man langsam abkühlen und rührt noch 2 Stdn. weiter. Durch Extraktion mit CHCl_3 gewinnt man 2.3 g (66%) **2** vom Schmp. 112°.

(–)- β -Chlor- α -phenyl-propionsäure-norscopinester-hydrochlorid (**6**). — 10 ccm Thionylchlorid werden zu 3 g (10.4 mMol) **2** gegeben und 2 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß bei Raumtemperatur, danach 1 Stde. bei 70° gehalten. Dann wird eingedampft und der harzige Rückstand mehrmals in Benzol digeriert und erneut eingedampft. Nach Umkristallisation aus Methanol/Äther erhält man 2.7 g (75%) feine Nadeln vom Schmp. 200–201°. — *IR-Spektrum* (KBr): 3000–2300 (NH_2^{\oplus}); 1725 (Ester-CO), 1570 (NH_2^{\oplus}), 855 cm^{-1} (Epoxid). — *NMR-Spektrum* (D_2O): 3.09 (d, $J = 3$ Hz), 3.85 ppm (d, $J = 3$ Hz); innerer Standard $(\text{CH}_3)_3\text{Si}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_3\text{Na}$.

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Cl}_2$ (344.3) Ber. C 55.82 H 5.56 N 4.06 Cl 20.60

Gef. 55.59 5.55 3.56 20.31

Apo-norscopolaminhydrochlorid (3·HCl). — 2.5 g **6** werden in 50 ccm Wasser gelöst und mit 5 g K_2CO_3 basisch gestellt. Man schüttelt umgehend 8mal mit je 50 ccm CHCl_3 aus, dampft nach Trocknen mit CaCl_2 i. Vak. ein und hält den Rückstand ca. 30 Min. bei 70°. Das Harz kristallisiert beim Abkühlen durch; Umkristallisation aus Äthanol/Äther. Ausbeute 2.05 g (91%) vom Schmp. 209–210°. — *IR-Spektrum* (KBr): 3000–2300 (NH_2^{\oplus}), 1710 (Ester-CO), 1610 ($\text{C}=\text{C}$), 1570 (NH_2^{\oplus}), 1190 (Ester), 855 und 840 cm^{-1} (Epoxid). — *NMR-Spektrum* (CD_3OD): 5.94 (s), 6.41 (s), 3.59 ppm (s). — *UV-Spektrum* (Äthanol): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 253 m μ . (3.55).

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{Cl}$ (307.8) Ber. C 62.44 H 5.89 N 4.55 Gef. C 62.05 H 6.10 N 4.41

α,β -Dihydroxy- α -phenyl-propionsäure-scopinester-hydrochlorid. — Zu 560 mg (1.96 mMol) *Aposcopolamin* in 40 ccm Pyridin wird eine Lösung von 500 mg (ca. 2 mMol) OsO_4 in 60 ccm Pyridin gegeben; man rührt 36 Stdn. bei Raumtemperatur; danach gibt man 1 g *Natrium-pyrosulfit* in 20 ccm Wasser sowie 10 ccm Pyridin hinzu und rührt weiter. Innerhalb von 2 Stdn. hellt sich das ursprünglich dunkelbraune Gemisch nach Rot auf. Anschließend extrahiert man 4mal mit je 80 ccm CHCl_3 . Nach sorgfältiger Trocknung mit CaCl_2 erhält man 430 mg (70%) Rohprodukt, das nur geringfügig verunreinigt ist. Mit äther. Salzsäure erhält man das *Hydrochlorid*, das aus Äthanol/Äther kristallisiert. Schmp. 217–219°. — *IR-Spektrum* (KBr): 3400–3200 (OH), 1720 (Ester-CO), 853 cm^{-1} (Epoxid). — *UV-Spektrum* (Äthanol): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 251 (1.95), 257 (2.10), 263 m μ . (2.00).

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{Cl}$ (355.8) Ber. C 57.38 H 6.23 N 3.94 Gef. C 57.44 H 6.34 N 4.00

a,β-Dihydroxy-α-phenyl-propionsäure-norscopinester-hydrochlorid. — 260 mg (0.96 mMol) *Apo-norscopolamin* werden in 50 ccm Pyridin mit 250 mg *Osmiumtetroxid* umgesetzt. Das Rohprodukt wird an *Kieselgel* mit Benzol/Methanol (40:1) chromatographiert; man gewinnt 140 mg, nach Umkristallisation 110 mg (33%) *Hydrochlorid* vom Schmp. 223–225°. — *IR-Spektrum* (KBr): 3300 (OH), 1725 (Ester-CO), 1590 und 1490 (Phenyl), 1575 (NH₂[⊕]), 853 und 840 cm⁻¹ (Epoxid).

C₁₆H₂₀NO₅Cl (341.8) Ber. C 56.22 H 5.90 N 4.10 Gef. C 55.48 H 6.06 N 4.16

1-[3.4-Dimethyl-phenyl]-cyclohexen-(3)-carbonsäure-(1)-scopinester-hydrochlorid-hydrat. — 0.75 g (2.7 mMol) *Aposcopolamin* und 1.4 g (17.05 mMol) *2.3-Dimethyl-butadien* in 30 ccm Benzol werden in ein Bombenrohr eingeschmolzen und 22 Std. auf 100° erhitzt. Nach dem Eindampfen nimmt man in CHCl₃ auf und schüttelt mit verd. Salzsäure aus. Die wäßr. Extrakte werden mit K₂CO₃ alkalisch gemacht und 4mal mit je 80 ccm CHCl₃ ausgeschüttelt. Nach gründlicher Trocknung der vereinten Extrakte wird das uneinheitliche Rohprodukt an *Kieselgel* mit Benzol, dem steigende Mengen Methanol zugesetzt werden, chromatographiert. Bei einem Alkoholgehalt von 1.5% erhält man 250 mg des Diels-Alder-Produkts. Nach Überführung in das *Hydrochlorid* und Umkristallisation werden 200 mg (18%) isoliert. Schmp. 196–198°. — *IR-Spektrum* (KBr): 3400 (OH), 1720 (Ester-CO), 860–840 cm⁻¹ (Epoxid).

C₂₃H₃₂NO₄Cl (421.9) Ber. C 65.47 H 7.64 N 3.32 Gef. C 65.67 H 7.54 N 3.40

[71/69]