

U. Amschler

Synthese halogensubstituierter Tropasäure-tropylester*)

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel
(Eingegangen am 31. Januar 1973)

Es wird die Synthese von Halogenanalogen des Atropins beschrieben. Die bisher untersuchten Verbindungen **1a-c** und **3** besitzen eine geringere Wirksamkeit als Atropin.

Synthesis of Tropanyl Esters of Halogen-Substituted Tropic Acids

Synthesis of halogenated analogues of atropine is described. Pharmacological investigations are not concluded; compounds **1a-c** and **3** are less potent than atropine.

Durch Halogensubstitution läßt sich oft die Wirkung von Pharmaka verstärken oder verlängern. So hat der aus Tropanol und p-Chlormandelsäure hergestellte Ester die hundertfache Hemmwirkung auf den Carbacholeffekt am Meerschweinchenvorhof im Vergleich mit Homatropin. Um den Einfluß der Substitution auf die Wirkung des Atropins untersuchen zu können, veränderten wir den Tropasäurerest des Atropins durch

1. Ersatz eines aromatischen Protons durch Chlor oder Brom (**1a-f**),
2. Ersatz eines aromatischen Protons durch die Trifluormethylgruppe (**2**),
3. Austausch der Hydroxylgruppe der Tropasäure durch Chlor (**3**).

Zur Darstellung der substituierten Tropasäuren beschritten wir folgenden Weg^{1a,b)}: Die Halogenphenylelessigsäure wird mit 2 Mol Isopropylmagnesiumchlorid umgesetzt; nach Reaktion mit Formaldehyd entsteht bei der Hydrolyse die halogensubstituierte Tropasäure. 3-Chlor-2-phenylpropionsäure (**4**, β -Chlortropasäure) wurde durch Anlagern von HCl an Atropasäure (**5**) erhalten; **5** ist durch Kochen von Tropasäure mit Kalilauge²⁾ oder Behandlung mit Acetanhydrid/Pyridin zugänglich. **5** wurde aus Wasser umkristallisiert; längeres Kochen ist zu vermeiden, da sonst die dimere Isatropasäure³⁾ entsteht. Für die Synthese der Halogentropasäure-tropylester (**1a-f**, **2**) boten sich zwei Methoden an:

- a) Durch Behandeln der Tropasäure mit Acetylchlorid entsteht O-Acetyltropasäure (**6**), nach Umsetzung mit SOCl_2 erhält man das O-Acetyltropasäurechlorid (**7**),

*) Herrn Prof. Dr. O.-E. Schultz gewidmet.

1a H.C. Caldwell, J.A. Finkelstein, J.med.Chemistry, **12**, 477 (1969)

b F.F. Blicke, H. Raffelson und B. Barna, J.Amer.chem.Soc. **74**, 253 (1952)

2 J.W. Baker und A. Eccles, J.chem.Soc. (London) **1927**, 2125

3 H.W. Voigtländer und W. Rosenberg, Arch.Pharmaz. **292**, 632 (1959)

das mit Tropinhydrochlorid zu substituierten O-Acetyltropasäure-tropylestern (8) kondensiert wird. Das Abspalten der Schutzgruppe gelingt durch Erwärmen der wässrigen Lösung von 8 auf 50°; dabei wird bevorzugt der Acetylrest abgespalten, der Tropasäuretropylester nur in geringem Maß hydrolysiert^{4a-c)}. Als Nebenprodukt entsteht immer das entsprechende Apotropin (9), dessen Menge von Art und Stellung des Substituenten abhängig ist. Versuche, 7 mit Tropin-HCl in verschiedenen Lösungsmitteln zu 8 umzusetzen, gelangen nicht, als Hauptprodukt wurde stets 9 erhalten⁵⁾. Die besten Ausbeuten an 8 wurden nach ^{4a)} erhalten, wenn 7 mit gepulvertem Tropin-HCl verrieben und trocken erhitzt wurde. Bei der Umsetzung von 7 mit Tropin entsteht neben anderen Produkten Acetoxymethyl-phenyl-keten⁶⁾.

- b) Bei der Umsetzung molarer Mengen der substituierten Tropasäure, Tropin und Dicyclohexylcarbodiimid in siedendem THF, entstehen als Hauptprodukte die Ester 1a-f neben beträchtlichen Mengen 9. Die Reinigung und Trennung erfolgte an Kieselgel H, CHCl₃ und Diäthylamin 90 + 10 als Fließmittel.

Zur Darstellung von 3 wurde 4 mit SOCl₂ umgesetzt, mit Tropin-HCl entsteht daraus, analog 1a, 3-Chlor-2-phenylpropionsäure-tropylester^{4a)}. 3 ist nur als Salz beständig, die Base lagert sich schnell zu Apotropinhydrochlorid um (9, R=H).

Pharmakologische Untersuchungen)*:

Bisher wurden die Ester 1a-c und 3 untersucht, alle wirken schwächer als Atropin, sie heben bei Konzentrationen von 10⁻⁵ - 10⁻⁶ m den Carbacholeffekt am Meer-schweinchenvorhof auf (Atropin: 3 x 10⁻⁸ m). 1a-c lassen sich sehr viel schneller auswaschen als Atropin, 3 wirkt zwar geringer, aber ebenso lange wie Atropin. Im Gegensatz zum Homatropin ist durch Chlorsubstitution des Säurerestes beim Atropin keine Wirkungssteigerung zu erzielen.

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. sind nicht korrigiert, die IR-Spektren sind mit dem Gerät Perkin-Elmer, Modell 237, die NMR-Spektren mit einem Gerät der Firma Varian (A 60 A) aufgenommen, TMS als innerer Standard. DC erfolgte auf Kieselgel G-Platten, CHCl₃-Diäthylamin 90 + 10 oder Butanon-Metha-

4a R. Wolfenstein und L. Mamlock, Ber.dtsch.chem.Ges. 41, 723 (1908)

b G.C. Schmidt, Th.E. Eling und J.M. Mc Owen, J.pharmac.Sci. 57, 443 und 1357 (1968)

c G. Werner, H.L. Schmidt und E. Kassner, Liebigs Ann.Chem. 644, 109 (1961)

5 H.C. Caldwell und W.G. Groves, Amer.Pat. 3 308 129, Zit. C.A. 68, Nr. 29623 (1968)

6 G. Fodor in The Alkaloids IX, 281, Academic Press, New York 1967.

*) Herrn Prof. Dr. Lüllmann, Direktor des Instituts für Pharmakologie der Universität Kiel, danke ich für die pharmakologischen Untersuchungen.

nol-3n Ammoniak 60 + 30 + 10 als Fließmittel, Detektion mit Dragendorff-Reagens. Die Elementaranalysen führte die Firma R. Glier, Schweinfurt, durch.

p-Chloratropinhydrobromid (1a, racem. *p*-Chlortropasäuretropylester-hydrobromid)

- a) 2g Racem. *p*-Chlortropasäure läßt man mit 3 ml Acetylchlorid 12 Std. stehen, erhitzt 5 Min. auf 100° und dest. den Überschuß i.Vak. ab. Das ($\pm$)-O-Acetyltropasäurechlorid (7) entsteht durch Erwärmen von 6 mit 10 ml SOCl₂ (1 Std., 50°). Der Überschuß SOCl₂ wird i.Vak. abgedampft, das verbleibende Öl mit 1,77 g trockenem, gepulvertem Tropin-HCl verrieben und die entstandene Paste 30 Min. unter Feuchtigkeitsausschluß auf 100° erhitzt. Den O-Acetyltropasäuretropylester (8), in 20 ml Wasser gelöst, erwärmt man 12 Std. auf 50°, säuert mit 3n H₂SO₄ an und extrahiert nicht umgesetzte *p*-Chlortropasäure mit Äther. Die filtrierte wässrige Lösung wird alkalisiert und die rohe Base in Äther aufgenommen. Umkristallisation aus Ligroin. Ausbeute: 2,8 g = 86 % d.Th. Rohprodukt, nach Umkristallisation und Bildung des Hydrobromids 2,3 g weiße Kristalle (57 % d.Th.) vom Schmp. 194° (Alkohol/Äther).
- b) Je 0,01 m racem. *p*-Chlortropasäure, Tropanol und DCC werden 48 Std. in 50 ml THF unter Rückfluß gekocht, der ausgeschiedene Dicyclohexylharnstoff abgetrennt und das Lsm. i.Vak. entfernt. Reinigung nach Methode a) oder sc. Roh-Ausbeute: 65,3 % d.Th.

IR-Spektrum (KBr): 1730 cm⁻¹ (C = O)

NMR-Spektrum (CD₃OD): δ = 1,8 - 2,6 (m, 8H), 2,75 (s, 3H, N-CH₃),
3,7 - 4,3 (m, 5H), 5,15 (t, 1H, Proton am C₃ des Tropins), 7,45 (s, 4H, arom. Prot.)

C₁₇H₂₃ClNO₃Br (404,7)

Ber.: C 50,46 H 5,73 N 3,46

Gef.: C 49,85 H 5,77 N 3,48

Die Verbindungen 1b-f, 2 und 3 wurden analog 1a hergestellt und die Struktur durch NMR-Spektren bestätigt.

m-Chloratropin (1b, racem. *m*-Chlortropasäuretropylester)

Weißer Kristalle vom Schmp. 89° (2 x aus Ligroin). Ausbeute: 1,9 g = 59 % d.Th. IR-Spektrum (KBr): 1725 cm⁻¹ (C = O).

o-Chloratropinhydrobromid (1c, racem. *o*-Chlortropasäuretropylester-hydrobromid)

Weißer Kristalle vom Schmp. 182° (Alkohol/Äther). Ausbeute: 2,1 g = 52 % d.Th. Die Base schmilzt bei 121° (Aceton). IR-Spektrum (KBr): 1728 cm⁻¹ (C = O).

C₁₇H₂₃ClNO₃Br (404,7)

Ber.: C 50,46 H 5,73 N 3,46

Gef.: C 50,10 H 5,85 N 3,47

p-Bromatropin (1d, racem. *p*-Bromtropasäuretropylester)

Weißer Kristalle vom Schmp. 105° (3 x aus Ligroin). Ausbeute: 1,6 g = 43 % d.Th. IR-Spektrum (KBr): 1725 cm⁻¹ (C = O).

m-Bromatropin (1e, racem. *m*-Bromtropasäuretropylester)

Weißer Kristalle, Schmp. 89° (Butanon). Ausbeute: 2,3 g = 63 % d.Th. IR-Spektrum (KBr): 1726 cm⁻¹ (C = O).

o-Bromatropin (1f, racem. *o*-Bromtropasäuretropylester)

Weißer Kristalle, Schmp. 121° (Aceton). Ausbeute: 2,4 g = 65 % d.Th. IR-Spektrum (KBr): 1725 cm⁻¹ (C = O).

m-Trifluormethylatropin (2, racem. *m*-Trifluormethyltropasäuretropylester)

Weißer Kristalle vom Schmp. 79° (2 x aus Ligroin). Ausbeute: 1,86 g = 52 % d.Th. IR-Spektrum (KBr): 1725 cm⁻¹ (C = O).

β-Chloratropinhydrochlorid (3, racem. 3-Chlor-2-phenylpropionsäuretropylester-hydrochlorid)

Analog 1a aus dem Säurechlorid von 5 mit Tropin-HCl. Weißer Kristalle, Schmp. 180° (Aceton/iso-Propanol). Ausbeute: 2,75 g = 80 % d.Th. IR-Spektrum (KBr): 1735 cm⁻¹ (C = O).

C₁₇H₂₃Cl NO₂Cl (344,3)

Ber.: C 59,32 H 6,73 N 4,07

Gef.: C 58,07 H 6,84 N 4,10

3-Chlor-2-phenylpropionsäure (4, *β*-Chlortropasäure)

In die siedende Lösung von 1,5 g 5 in 100 ml Äther wird 5 Std. trockenes HCl-Gas eingeleitet, der Äther entfernt und aus CHCl₃-Ligroin umkristallisiert. Ausbeute: 1,1 g = 59 % d.Th. Weißer Kristalle vom Schmp. 87° (Lit.⁷⁾ 88°).

Atropasäure (5)

Siehe ²⁾. Ausbeute: 6,5 g = 73 % d.Th. Weißer Kristalle vom Schmp. 105,5° (Wasser).

Apoatropin-hydrochlorid (9, R = H)

Aus 3,4 g 3 wird die Base isoliert. Beim Kochen der Base in Äthanol (10 Min.) entsteht 9. Ausbeute: 1,85 g = 60 % d.Th. Weißer Kristalle vom Schmp. 252° (Lit.⁸⁾ 240 - 42°), zweimal aus Äthanol umkristallisiert. IR-Spektrum (KBr): 1700 cm⁻¹ (C = O).

C₁₇H₂₂NO₂Cl (307,8)

Ber.: C 66,35 H 7,20 N 4,55

Gef.: C 66,64 H 7,37 N 4,46

7 A. Mc Kenzie und R.C. Strathern, J.chem.Soc. (London) 127, 82 (1925)

8 Index Merck, 9. Aufl. Verlag Chemie, Weinheim, 1961