

1-(β,γ -Dioxy)-propyl-theobromin, IX:

Farbumschlag nach 4 Std., Ausbeute 75% d. Th.

$C_{10}H_{14}O_4N_4$ (254,25)	Ber. C 47,24	H 5,56	N 22,04
	Gef. „ 47,31	„ 5,73	„ 22,29

1-(β -Oxy- γ -chlor)-propyl-theobromin, X:

Farbumschlag nach 45 Minuten.

Umkristallisiert aus wäßrigen Methanol, dann aus Wasser.

$C_{10}H_{13}O_3N_4Cl$ (272,7)	Ber. C 44,04	H 4,81	N 20,55	Cl 13,0
	Gef. „ 44,32	„ 5,12	„ 19,59	„ 13,01

1-(β -Oxy- β -phenyl)-äthyl-theobromin, XI:

Farbumschlag nach etwa 90 Minuten.

$C_{15}H_{16}O_3N_4$ (300,3)	Ber. C 59,99	H 5,37	N 18,60
	Gef. „ 60,44	„ 5,94	„ 19,1

1-(β -Oxy- γ -phenoxy)-propyl-theobromin, XII:

Farbumschlag nach etwa 90 Minuten.

$C_{16}H_{18}O_4N_4$ (330,34)	Ber. C 58,30	H 5,49	N 16,96
	Gef. „ 58,61	„ 5,53	„ 16,75

Anschrift des Verfassers: Dr. H. J. Roth, Institut f. Pharmazie u. Lebensmittelchemie d. Universität
Würzburg, Koellikerstr. 2.

1750. Karl Zeile und Alex Heusner

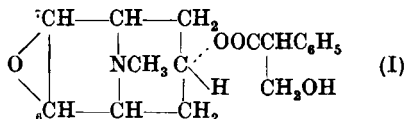
Synthese und pharmakologische Wirkung einiger im Pyrrolidinring substituierter Ester des Tropins und Pseudotropins

Aus der Wissenschaftlichen Abteilung der Firma C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim a. Rh.

(Eingegangen am 29. Juli 1958)

1. Einleitung

Die anticholinergischen Wirkungen von Scopolamin (I) und seinen quartären Salzen, die diejenigen des Atropins zum Teil übertreffen, waren Veranlassung, eine Reihe weiterer im Pyrrolidinring substituierter Ester des Tropins und des Pseudotropins darzustellen und ihre pharmakologischen Wirkungen zu untersuchen.



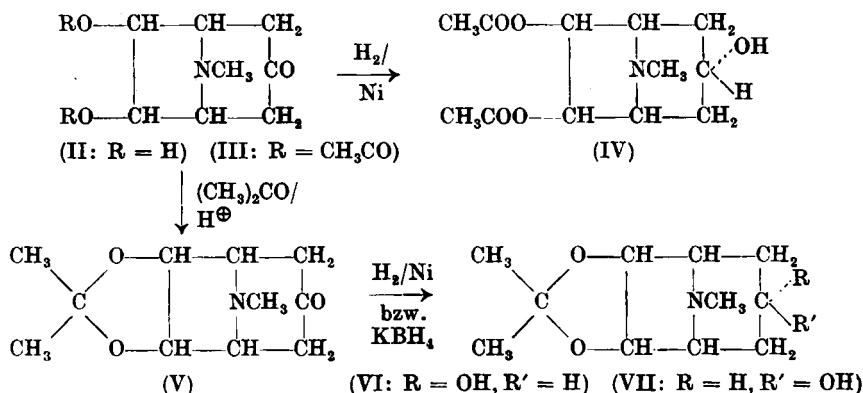
Stoll u. Mitarbb.¹⁾ haben gleichfalls derartige Ester gewonnen, die indessen im Pyrrolidinring nur einen Substituenten an C-6 tragen. Zusammen mit unseren Versuchen, bei denen stets die beiden Kohlenstoffatome 6 und 7 substituiert waren,

¹⁾ A. Stoll, E. Jucker und A. Lindenmann, *Helv. chim. Acta* **37**, 495, 649 (1954).

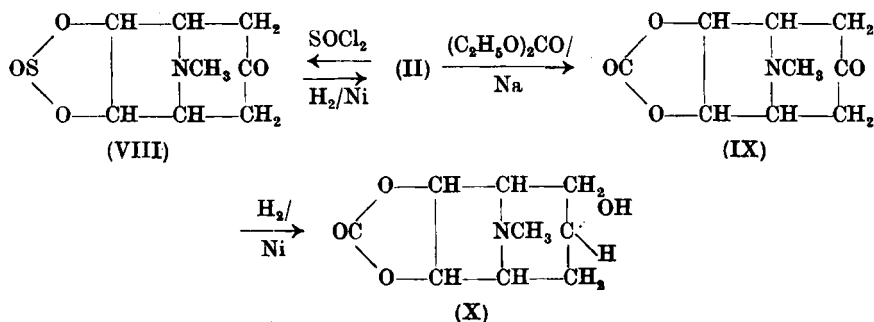
ergibt sich daher jetzt ein ziemlich genaues Bild vom Einfluß einer solchen Substitution auf die pharmakologische Wirkung.

2. 6,7-Substituierte Tropine und Pseudotropine

Ausgangsmaterial für unsere Versuche war zunächst das bekannte^{2) 3)} Teloidinon (6 β ,7 β -Dihydroxy-tropinon; II):



Acetylierung (III) von Teloidinon (II) und anschließende Reduktion zu Teloidin-6,7-diacetat (IV) sind in einer früheren Arbeit beschrieben worden⁴⁾, ebenso die Gewinnung der Acetonide von Teloidinon (V), Teloidin (VI) und Pseudoteloidin (VII)^{5) 6)}.



Wie gleichfalls bereits mitgeteilt⁴⁾, läßt sich aus Teloidinon ((II) sein Cyclocarbonat (IX) gewinnen, das weiter zu Teloidin-6,7-cyclocarbonat (X) reduziert werden kann. Umsetzung von Teloidinon (II) mit Thionylchlorid ergab sein Cyclosulfat (VIII), bei dessen Hydrierung aber keine 3-Hydroxyverbindung entstand, sondern

²⁾ Cl. Schöpf und W. Arnold, Liebigs Ann. Chem. 558, 109 (1947).

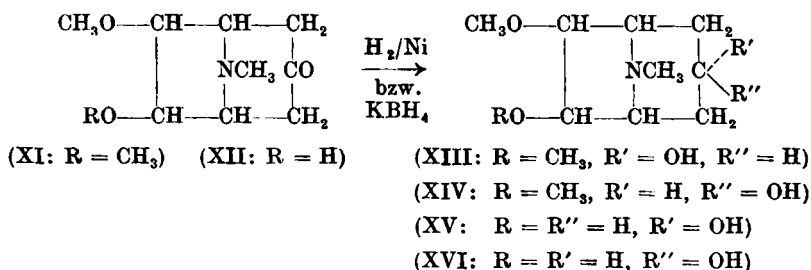
³⁾ J. C. Sheehan und B. M. Bloom, J. Amer. chem. Soc. 74, 3825 (1952).

⁴⁾ K. Zeile und A. Heusner, Chem. Ber. 90, 2800 (1957).

⁵⁾ A. Heusner, Chem. Ber. 87, 1032 (1954).

⁶⁾ J. C. Sheehan und E. R. Bissell, J. org. Chemistry 19, 270 (1954).

Teloidinon (II) zurückgebildet wurde. Vermutlich wurde die 3-Oxogruppe infolge Katalysatorvergiftung durch den im Zuge dieser reduktiven Spaltung entstehenden Schwefelwasserstoff nicht angegriffen.



Die Gewinnung der Methyläther XI und XII gelang nicht durch Alkylierung von Teloidinon (II), sondern nur durch Totalsynthese aus den entsprechenden alkoxylierten Dialdehyden⁷⁾. Katalytische Hydrierung des so gewonnenen cis-6,7-Dimethoxy-tropinons (XI)⁸⁾ ⁹⁾ lieferte in sterisch nicht völlig einheitlicher Reaktion cis-6,7-Dimethoxy-tropin (XIII), neben wenig cis-6,7-Dimethoxy-pseudotropin (XIV). Reduktion mit Kaliumborhydrid ergab ausschließlich cis-6,7-Dimethoxy-pseudotropin (XIV). Die Darstellung des Tropinderivats XIII ist inzwischen auch von anderer Seite in einer Patentschrift beschrieben worden¹⁰⁾. Die katalytische Hydrierung von 6 β -Hydroxy-7 β -methoxy-tropinon (XII)⁸⁾ zu 6 β -Hydroxy-7 β -methoxy-tropin (XV), sowie die Aufklärung des räumlichen Baus dieser Verbindungen (identisch mit Teloidinon bzw. Teloidin) sind bereits veröffentlicht worden¹¹⁾. Im Versuchsteil wird noch die Gewinnung von 6 β -Hydroxy-7 β -methoxy-pseudotropin (XVI) durch Reduktion des entsprechenden Ketons (XII) mit Kaliumborhydrid mitgeteilt.

3. 6,7-Substituierte Tropin- und Pseudotropinester

Diese substituierten Tropin- und Pseudotropinderivate lassen sich nach verschiedenen Methoden verestern. Im Falle der Benzilsäureester ist die natriumkatalysierte Umesterung gewählt worden¹²⁾, für die Ester der Diphenyllessigsäure die Umsetzung mit Diphenylketen⁶⁾ oder, was sich zum Teil als günstig erwiesen hat, die Tosylchlorid-Methode von J. H. Brewster und C. J. Ciotti¹³⁾. Im einzelnen wurden die folgenden Ester gewonnen:

⁷⁾ Vgl. auch A. Stoll, A. Lindenmann und E. Jucker, *Helv. chim. Acta* 36, 1500 (1953).

⁸⁾ K. Zeile und A. Heusner, *Chem. Ber.* 87, 439 (1954).

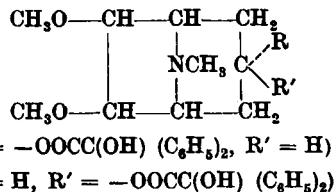
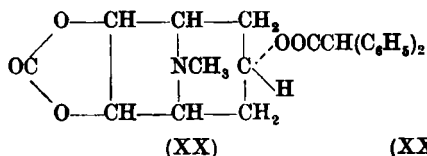
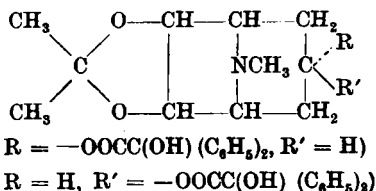
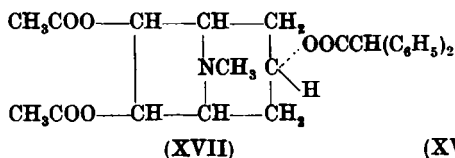
⁹⁾ J. Kehrle und P. Karrer, *Helv. chim. Acta* 37, 484 (1954).

¹⁰⁾ Sandoz A. G., *Amer. Pat.* 2748133 vom 28. 2. 1955/29. 5. 1956, *Erf. P. Karrer* und J. Kehrle; *C. A.* 51, 1309.

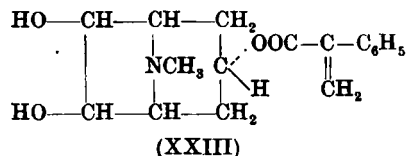
¹¹⁾ A. Heusner und K. Zeile, *Chem. Ber.* 90, 2114 (1957).

¹²⁾ Vgl. O. Hromatka, C. Csoklich und I. Hofbauer, *Mh. Chem.* 83, 1321 (1952).

¹³⁾ J. *Amer. chem. Soc.* 77, 6214 (1955).

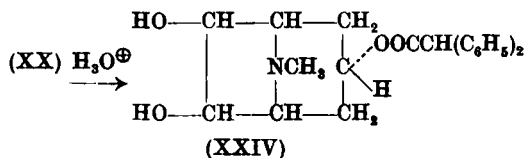


6,7-Diacetyl-teloidin-3-diphenylessigsäureester (XVII), Teloidin-acetonid-3-benzilsäureester (XVIII)¹⁴, Pseudoteloidin-acetonid-3-benzilsäureester (XIX), Teloidin-6,7-cyclocarbonat-3-diphenyl-essigsäureester (XX), 6,7-Dimethoxy-tropin-benzilsäureester (XXI) und 6,7-Dimethoxy-pseudotropin-benzilsäureester (XXII); die Synthese des Benzilsäureesters XXI ist zusammen mit derjenigen des entsprechenden Phenyl-cyclohexylessigsäureesters gleichfalls in der erwähnten Patentschrift¹⁰) beschrieben.



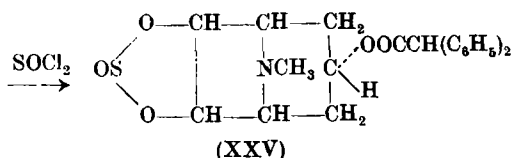
Versuche, Teloidin-carbonat (X) nach der klassischen Methode von R. Wolfenstein und L. Mamlock¹⁵) mit Acetyltropasäurechlorid zu einem Ester der Tropasäure umzusetzen, schlugen fehl. Dagegen konnten bei einer Veresterung in Pyridin geringe Mengen an Teloidin-3-atropasäureester (6 β ,7 β -Dihydroxy-apoatropin; XXIII) isoliert werden.

Zur Gewinnung von Tropinestern mit zusätzlichen freien Hydroxylgruppen an C-6 und C-7 haben wir die Eigenschaft der Cyclocarbonathydrochloride ausgenutzt, beim Erwärmen in wäßriger Lösung unter Erhaltung anderer Esterbindungen glatt gespalten zu werden.

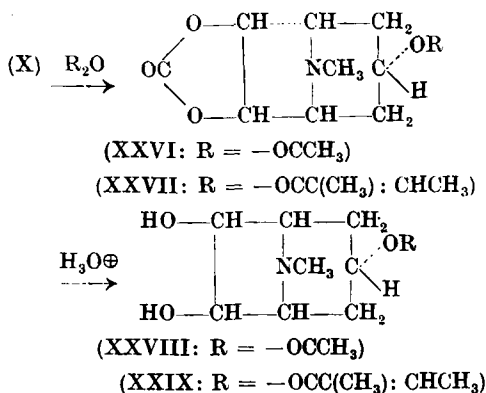


¹⁴) Der Diphenylessigsäureester des Teloidin-acetonids ist von Sheehan und Bissell⁶) hergestellt worden; Angaben über die pharmakologische Wirkung wurden nicht gemacht.

¹⁵) Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 723 (1908).



So ließ sich Teloidin-6,7-cyclocarbonat-3-diphenylessigsäureester (XX) partiell zu Teloidin-3-diphenylessigsäureester (XXIV) verseifen, der weiter bei der Einwirkung von Thionylchlorid Teloidin-6,7-cyclosulfit-3-diphenylessigsäureester (XXV) lieferte. Noch leichter tritt diese partielle Verseifung beim Brommethylat des Esters XX ein, das beim Umkristallisieren aus Äthanol in das Brommethylat des Esters XXIV übergeht¹⁶). Das Hydrochlorid des Esters XX wird dagegen beim Erwärmen in Äthanol nicht verseift, sondern nur in die freie Base zurückverwandelt; dieser leichte Zerfall des tertiären Salzes dürfte auf der äußerst geringen Basizität der Cyclocarbonate beruhen.



In analoger Weise wurden aus Teloidin-6,7-cyclocarbonat (X) über 3-Acetyl-teloidin-6,7-cyclocarbonat (XXVI) bzw. 3-Tigloyl-teloidin-6,7-cyclocarbonat (XXVII) 3-Acetyl-teloidin (XXVIII) und 3-Tigloyl-teloidin (XXIX) erhalten. Die Gewinnung von XXIX stellt zugleich die erste Totalsynthese des Alkaloids Meloidin dar¹⁷).

Das zur Gewinnung des Tiglinsäureesters XXVII benutzte, bisher noch nicht bekannte Tiglinsäureanhydrid¹⁸) ließ sich leicht nach dem Verfahren von Sonntag und Mitarb.¹⁹) durch Umsetzung von Tigloylchlorid mit Acetanhydrid gewinnen.

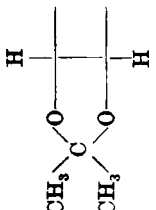
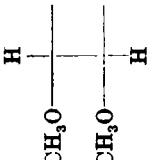
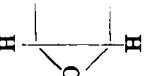
¹⁶) Vgl. auch die leichte Verseifbarkeit von quartären Salzen des Scopolamins: R. B. Moffett und E. R. Garrett, J. Amer. chem. Soc. 77, 1245 (1955).

¹⁷) Vorläufige Mitteilungen: K. Zeile und A. Heusner, Z. Naturforsch. 12b, 661 (1957); A. Heusner, Angew. Chem. 69, 722 (1957) (Vortragsref.).

¹⁸) Bisher war lediglich das Anhydrid der Angelicasäure beschrieben worden: L. Chiozza, Liebigs Ann. Chem. 86, 259 (1853); vgl. auch R. E. Buckles und L. Locatelli jun., Chem. Reviews 55, 659 (1955).

¹⁹) N. O. V. Sonntag, J. R. Trowbridge und I. J. Krems, J. Amer. Oil Chemists' Soc. 31, 151 (1954).

Substitution an C-6 und C-7	Nr.	Bezeichnung	Spasmpolyse gegen ACh	Mydriatische Wirkung	Oberflächen- anaesthesie (Cocain = 1)
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{H} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	—	Atropin-sulfat	1	1	< 1/10
	—	Atropin-brommethyleat	1,5	1,5	—
	—	Tropin-benzilsäureester-hydrochlorid	1,5	1/15	50
	—	Tropin-benzilsäureester-brommethyleat	1,2	1,2	0
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{C}-\text{H} \\ \quad \\ \text{HO} \quad \text{H} \end{array}$	XXIV — HCl	Teloidin-3-diphenylacetat-hydrochlorid	< 1/1000	—	0
	XXIV — CH ₃ Br	Teloidin-3-diphenylacetat-brommethyleat	< 1/1000	1/1000	0
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{CH}_3\text{COO}-\text{C}-\text{C}-\text{H} \\ \quad \\ \text{CH}_3\text{COO} \quad \text{H} \end{array}$	XVII — HCl	6,7-Diacetyl-teloidin-3-diphenylacetat-hydrochlorid	1/1000	—	0
	XVII — CH ₃ Br	6,7-Diacetyl-teloidin-3-diphenylacetat-brommethyleat	1/1000 — 1/10000	—	0
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{O}:\text{C} \quad \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$	XX — HCl	Teloidin-6,7-carbonat-3-diphenylacetat-hydrochlorid	in Wasser unlöslich	—	0
	XX — CH ₃ Br	Teloidin-6,7-carbonat-3-diphenylacetat-brommethyleat	1/10000	—	0
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{O}:\text{S} \quad \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$	XXV — CH ₃ SO ₃ H	Teloidin-6,7-sulfit-3-diphenylacetat-methansulfonat	1/3000 — 1/4000	—	0
	XXV — CH ₃ Br	Teloidin-6,7-sulfit-3-diphenylacetat-brommethyleat	< 1/1000	—	—

Substitution an C-6 und C-7	Nr.	Bezeichnung	Spasmolyse gegen ACh	Mydriatische Wirkung	Oberflächen- anaesthesia (Cocain = 1)
	XXVIII—HCl	Teloidin-acetonid-3-benzilsäureester-hydrochlorid	$1/250 \rightarrow 1/500$	$1/1000$	$1/4 \rightarrow 1/5$
	XXVIII—CH ₃ Br	Teloidin-acetonid-3-benzilsäureester-brommethylester	$1/1000$	$1/1000 \rightarrow 1/2000$	0
	XIX—HCl	Pseudoteloidin-acetonid-3-benzilsäureester-hydrochlorid	$1/2000$	$< 1/1000$	0
	XXI—HCl	cis-6,7-Dimethoxy-tropin-3-benzilsäureester-hydrochlorid	$1/1000 \rightarrow 1/1000$	$< 1/1000$	$1/25$
	XXI—CH ₃ Br	cis-6,7-Dimethoxy-tropin-3-benzilsäureester-brommethylester	$1/1000 \rightarrow 1/2000$	$1/100 \rightarrow 1/500$	0
	XXII—HCl	cis-6,7-Dimethoxy-pseudotropin-3-benzilsäureester-hydrochlorid	$1/1000 \rightarrow 1/2000$	$< 1/1000$	$1/15 \rightarrow 1/20$
	XXII—CH ₃ Br	cis-6,7-Dimethoxy-pseudotropin-3-benzilsäureester-brommethylester	$1/500$	$1/1000$	0
	I—HBr	Scopolamin-hydrobromid	$1/2 \rightarrow 1$	2,5	$< 1/50$ *)
	I—CH ₃ Br	Scopolamin-brommethylester	4,5	1,2	—
	XXXI—HCl	Scopin-diphenylacetat-hydrochlorid	$1/25$	$1/125 \rightarrow 1/150$	0
	XXXI—CH ₃ Br	Scopin-diphenylacetat-brommethylester	$1/2$	1	0
	XXXII—HCl	Scopin-benzilsäureester-hydrochlorid	$1/5$	$1/80$	1-2
	XXXII—CH ₃ Br	Scopin-benzilsäureester-brommethylester	$1/2$	$1/2$	0

*) als Methansulfonat geprüft.

Man ersieht, daß die beschriebenen Substitutionen an C-6 und C-7 die anticholinergische Wirkung fast völlig zum Verschwinden bringen. Besonders auffällig ist ferner der Wirkungsabfall bei den 6,7-Oxido-Verbindungen, wenn die Tropasäure des Scopolamins (I) durch Diphenylessigsäure (XXXI) oder Benzilsäure (XXXII) ersetzt wird. Auch die von *Stoll* u. Mitarbb.¹⁾ dargestellten Ester der 6-Alkoxytropine haben geringere spasmolytische Wirkung als Atropin²³⁾. Man kann somit den Schluß ziehen, daß Substitution im Pyrrolidinring einer spasmolytischen Wirkung der Tropanderivate abträglich ist. Eine Ausnahme bildet der Äthylenoxydring, aber nur dann, wenn er mit Tropasäure, allenfalls noch einer acylierten Tropasäure²⁴⁾ 25) kombiniert ist.

Das Hydrochlorid und das Brommethylat des 6 β -Hydroxy-7 β -methoxy-tropin-dibenzilsäureesters (XXXIII) waren praktisch ohne spasmolytische Wirksamkeit ($1/2500$ — $1/5000$ bzw. $1/1000$ — $1/2000$ der Atropinwirkung), während die Salze des Teloidin-tribenzilsäureesters (XXXIV) für eine pharmakologische Prüfung zu geringe Wasserlöslichkeit besaßen.

Auch die histaminolytische Wirkung wird durch eine Substitution im Pyrrolidinring ungünstig beeinflusst. 6,7-Diacetyl-teloidin-3-benzhydryläther (XXXV) besitzt am isolierten Meerschweinchendarm $1/100$ der Wirkung des Diphenhydramins, während der früher dargestellte stereoisomere 6,7-Diacetyl-alloteloidin-3-benzhydryläther (XXXVI) mit trans-ständigen Acetoxygruppen²⁶⁾ nur noch $1/2000$ — $1/3000$ der Diphenhydraminwirkung aufweist. Dagegen übertrifft Tropin-benzhydryläther (Benztropin) in seiner histaminolytischen Wirkung das Diphenhydramin²⁷⁾.

Die lokalanaesthetische Wirkung wird durch die Substitution im Pyrrolidinring ebenfalls verringert, wie ein Vergleich mit Tropin-benzilsäureester zeigt. Dies deckt sich mit den Befunden von *Stoll* und *Rothlin*¹⁾ 23), die z. B. bei dem von ihnen dargestellten 6-Methoxy-tropin-benzilsäureester die $1\frac{1}{2}$ -fache oberflächenanaesthetische Wirkung des Cocains fanden, während Tropin-benzilsäureester die 50fache Cocainwirkung besitzt.

Frau E. Fett und Herrn H.-L. Klug danken wir für Mithilfe bei den Versuchen.

Beschreibung der Versuche²⁸⁾

Teloidin-acetonid (VI):

5,28 g (25 mMol) V⁶⁾ wurden mit 400 mg vorhydriertem Platindioxyd in insgesamt 100 cem 95%igem Äthanol bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Der nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rück-

23) E. Rothlin, M. Täschler, H. Konzett und A. Cerletti, *Experientia* [Basel] 10, 142 (1954); A. Stoll und E. Jucker, *Angew. Chem.* 66, 376 (1954).

24) *Drug Houses of Australia Ltd.*, Dtsch. Bundes-Pat. 937895 v. 12.5.53/19.11.56, Erf. E. I. Rosenblum und W. S. Taylor, C. 1956, 12350; F. de la Lande, L. Herman, E. I. Rosenblum, F. H. Shaw und W. S. Taylor, *Australas. J. Pharmacy* 36, 1135 (1955), C. A. 50, 12081.

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

26) K. Zeile und A. Heusner, *Chem. Ber.* 90, 1869 (1957).

27) *Literatur s. Subsidia Medica* 8, 17 (1956).

28) Schmelzpunkte unkorrigiert, Mikroanalysen von A. Bernhardt, Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim/Ruhr, und Dr. K. Bürger, München-Obermenzing.

stand, 5,02 g (94% d. Th.) vom Schmp. 117–124°, enthielt im Gegensatz zu früheren Angaben⁶⁾ nur Spuren der epimeren Verbindung VII.

Teloidinon-cyclosulfit (VIII):

Eine Suspension von 5,17 g des Hydrochlorids von II²⁾ ³⁾ in 50 ccm Thionylchlorid wurde 2 Stunden am Rückfluß gekocht, wobei Dunkelfärbung eintrat. Aus der erkalteten Reaktionslösung wurden 5,66 g (88% d. Th.) des Hydrochlorids von VIII, Schmp. > 330°, isoliert. Das rohe Hydrochlorid wurde in Chloroform suspendiert und durch 15 Min. Einleiten von Ammoniakgas in die freie Base umgewandelt; nach dem Abtrennen des ausgefallenen Ammonchlorids und Eindampfen der Chloroformlösung blieben 4,16 g VIII vom Schmp. 155° (Zers.) zurück; aus Methanol sternförmig angeordnete farblose Nadeln vom Schmp. 186,5–187° (Zers.).

$C_8H_{11}NO_4S$ (217,2)	Ber.: C 44,23	H 5,10	N 6,45	O 29,46	S 14,76
	Gef.: „ 44,34	„ 5,20	„ 6,50	„ 29,41	„ 14,65

Reduktionsversuche an VIII:

a) 4,35 g (0,02 Mol) VIII, suspendiert in 350 ccm Methanol, wurden mit einem Teelöffel Raney-Nickel 3 Stunden bei 100 at hydriert. Die leuchtend grüngefärbte Lösung wurde vom Katalysator befreit und zur Trockne gebracht, wobei 3,5 g eines Kristallisats vom Schmp. 175° (Zers.) zurückblieben. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthanol betrug der Schmp. 191°; keine Depression mit authent. II.

b) Eine Lösung von 650 mg (3 mMol) VIII in 10 ccm 0,5 n NaOH wurde portionsweise mit 324 mg (6 mMol) Kaliumborhydrid²⁹⁾ versetzt, wobei heftiges Aufschäumen eintrat. Nach 2 Stunden Stehen bei Zimmertemperatur wurde die Reaktionslösung, die beim Ansäuern deutlich nach Schwefelwasserstoff roch, mit fester Pottasche gesättigt und wiederholt ausgeäthert. Der nach dem Abdampfen des Äthers verbleibende ölige Rückstand, 35 mg, wurde nicht weiter untersucht.

cis-6,7-Dimethoxy-tropin (XIII):

24,9 g (0,125 Mol) XI⁸⁾ wurden mit 2,3 g vorhydriertem Platindioxyd in insgesamt 130 ccm absol. Eisessig bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Die vom Katalysator befreite Lösung wurde i. V. eingeeengt. Durch zweimaliges Destillieren des Rückstandes i. Vak. wurden 17 g (65% d. Th.) XIII vom Sdp.₂ 174–179° erhalten. Auch mehrfach destilliertes XIII war nach dem Papierchromatogramm noch mit XIV verunreinigt.

Pikrat:

Aus ätherischer Lösung fällt, nach Umkristallisieren aus Wasser rechteckige gelbe Blöcke vom Schmp. 193–194° (Zers.).



Ber.: C 44,65	H 5,15	N 13,02	CH ₃ O 14,42
Gef.: „ 45,04	„ 5,28	„ 13,07	„ 14,38

cis-6,7-Dimethoxy-pseudotropin (XIV):

Eine Lösung von 1 g (5 mMol) XI⁸⁾ in 8 ccm 0,5 n NaOH wurde mit 0,54 g Kaliumborhydrid (10 mMol) versetzt und 2 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die Lösung wurde mit fester Pottasche gesättigt und das sich als Öl abscheidende XIV durch Ausäthern gewonnen; Ausbeute fast quantitativ.

²⁹⁾ Hersteller Société des Usines Chimiques Rhône-Poulenc.

Pikrat:

Aus ätherischer Lösung gefällt, nach Umkristallisieren aus Wasser Büschel gelber Nadeln vom Schmp. 169—170° (Gasentw.).

$C_{10}H_{19}NO_3 \cdot C_6H_5N_3O_7$ (430,4)	Ber.: C 44,65	H 5,15	N 13,02	CH_3O 14,42
	Gef.: „ 44,76	„ 5,06	„ 12,95	„ 14,43

6 β -Hydroxy-7 β -methoxy-pseudotropin (XVI):

555 mg (3 mMol) XI³⁾ in 5 ccm 0,5 n NaOH wurden analog der Darstellung von XIV mit 323 mg Kaliumborhydrid (6 mMol) reduziert, wobei 360 mg rohes XVI (64% d. Th.) vom Schmp. 127—130° erhalten wurden. Aus Benzol/Petroläther (60—75°) feine farblose Nadeln vom Schmp. 144—145°³⁰⁾.

$C_9H_{17}NO_3$ (187,2)	Ber.: C 57,73	H 9,15	N 7,48	CH_3O 16,57
	Gef.: „ 57,67	„ 8,95	„ 7,44	„ 16,39

6,7-Diacetyl-teloidin-3-diphenylelessigsäureester (XVII):

Eine Lösung von 2,57 g (0,01 Mol) IV⁴⁾ und 2 ccm Diphenylketen³¹⁾ in 30 ccm absol. Tetrahydrofuran wurde 48 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die Lösung wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit Äther aufgenommen und die ätherische Lösung zweimal mit 2 n HCl ausgeschüttelt. Die salzsaure Phase wurde nach dem Sättigen mit Pottasche erschöpfend mit Äther extrahiert. Der nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers verbleibende Rückstand wurde in Chloroform gelöst und durch Einleiten von Chlorwasserstoff in das Hydrochlorid verwandelt. Das Chloroform wurde abdestilliert, der zunächst amorphe Rückstand kristallisierte nach der Behandlung mit Benzol und Petroläther (60—75°) durch; Ausbeute 2,15 g (44% d. Th.). Nach dem Umkristallisieren aus Aceton/Petroläther schmolz das Hydrochlorid von XVII bei 219—220°.

$C_{26}H_{29}NO_8 \cdot HCl$ (488,0)	Ber.: C 63,99	H 6,20	Cl 7,27	N 2,87
	Gef.: „ 64,47	„ 6,41	„ 7,35	„ 2,97

Die aus dem Hydrochlorid in üblicher Weise in Freiheit gesetzte Esterbase XVII schmolz nach dem Umkristallisieren aus Petroläther bei 104—105°.

$C_{26}H_{29}NO_8$ (451,5)	Ber.: C 69,16	H 6,47	N 3,10
	Gef.: „ 69,14	„ 6,56	„ 3,25

Brommethylat:

Aus Acetonitril farblose, kristalllösungsmittelhaltige Platten vom Schmp. 228—229°.

$C_{27}H_{32}BrNO_8 \cdot \frac{1}{2} C_2H_5N$	Ber.: C 59,31	H 5,96	Br 14,10	N 3,71
	Gef.: „ 59,06	„ 5,98	„ 13,76	„ 3,70

Teloidin-acetonid-3-benzilsäureester (XVIII):

2,1 g (0,01 Mol) VI wurden mit 5,13 g (0,02 Mol) Benzilsäureäthylester und einigen Spänen Natrium unter 15 Torr 30 Stunden auf 110—130° erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde nach dem Erkalten mit Äther und 2 n HCl aufgenommen, die salzsaure Schicht wurde noch einmal mit Äther durchgeschüttelt und dann mit Ammoniak alkalisch gemacht, wobei sich XVIII als rasch erstarrendes Öl abschied; Ausbeute 3,5 g (82% d. Th.) vom Schmp. 147—150°. Aus Äthanol/Isopropyläther rechteckige farblose Blättchen vom Schmp. 163—164,5° (Gasentw.).

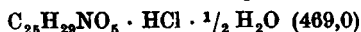
$C_{25}H_{29}NO_5$ (423,5)	Ber.: C 70,90	H 6,90	N 3,31
	Gef.: „ 70,49	„ 6,73	„ 3,36

³⁰⁾ 6 β -Hydroxy-7 β -methoxy-tropin (XV) schmilzt bei 110° (l. c.¹¹⁾).

³¹⁾ L. I. Smith und H. H. Hoehn, Org. Syntheses 20, 47 (1942).

Hydrochlorid:

Beim Einleiten von Chlorwasserstoff in eine Chloroformlösung von XVIII fiel das Hydrochlorid von XVIII zunächst als gallertartige Ausscheidung an, die über Nacht durchkristallisierte. Zur Reinigung wurde aus der Hülse mit Tetrahydrofuran extrahiert; feine farblose Nadeln vom Schmp. 224—225°.



Ber.: C 64,02	H 6,66	Cl 7,56	N 2,99
Gef.: „ 63,41	„ 6,42	„ 7,74	„ 3,04

Brommethylat:

Aus Methanol/Isopropyläther farblose verfilzte Nadeln vom Schmp. 250°.



Ber.: C 60,23	H 6,22	Br 15,41	N 2,70
Gef.: „ 60,20	„ 6,48	„ 15,75	„ 2,63

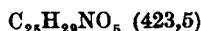
Pseudoteloidin-acetonid-3-benzilsäureester (XIX):

Darstellung analog XVIII aus 0,87 g VII⁶) und 2,1 g Benzilsäureester. Beim Aufnehmen der Reaktionsmischung in Äther und Salzsäure schied sich das Hydrochlorid von XIX in fester Form zwischen den Phasen ab; Ausbeute 0,85 g (45% d. Th.) vom Schmp. 225—227°. Aus Äthanol/Isopropyläther feine farblose Nadeln vom Schmp. 237°.



Ber.: C 65,28	H 6,86	Cl 7,70	N 3,05
Gef.: „ 65,89	„ 6,86	„ 8,14	„ 3,25

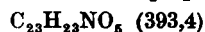
Der in üblicher Weise aus dem Hydrochlorid bereitete basische Ester XIX kristallisierte aus Methanol in farblosen Blöcken vom Schmp. 183—185°.



Ber.: C 70,90	H 6,90	N 3,31
Gef.: „ 70,64	„ 6,91	„ 3,36

Teloidin-carbonat-3-diphenylacetat (XX):

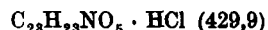
Darstellung analog XVII aus 8 g X⁴) und 8 ccm Diphenylketen in 80 ccm Aceton. Der nach dem Eindampfen der Reaktionslösung verbleibende ölige Rückstand kristallisierte bei der Behandlung mit Äther durch; 12,89 g (81% d. Th.) vom Schmp. 126—130°. XX wurde aus Isopropanol in farblosen Blättchen vom Schmp. 162—163° erhalten.



Ber.: C 70,21	H 5,89	N 3,56
Gef.: „ 70,20	„ 6,24	„ 3,56

Hydrochlorid:

Aus der Esterbase XX durch Chlorwasserstoff-Gas in Chloroformlösung; Schmp. nach dem Umkristallisieren aus siedendem Isopropanol unter Zusatz einiger Tropfen Wasser 265—266°.

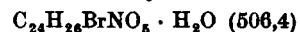


Ber.: C 64,26	H 5,56	Cl 8,25	N 3,26
Gef.: „ 64,15	„ 5,89	„ 8,38	„ 3,17

Wurden 100 mg des Hydrochlorids von XX in 2 ccm Äthanol 1 Stunde am Rückfluß gekocht, so kristallisierten nach dem Erkalten 80 mg der Esterbase XX vom Schmp. 161—163° aus.

Brommethylat:

Schmp. 186° (Gasentw.)³²); als Rohprodukt analysiert, da es beim Umkristallisieren in das Brommethylat von XXIV übergeht (s. u.).



Ber.: C 56,92	H 5,57	Br 15,78	N 2,77
Gef.: „ 57,29	„ 5,73	„ 15,88	„ 2,86

³²) Brommethylate mit der Cyclocarbonatgruppierung wurden beim Erhitzen auf den Schmp. unter Abspaltung von Methylbromid glatt in das tert. Amin zurückverwandelt.

Teloidin-3-atropasäureester (XXIII):

Eine Lösung von 398 mg (2 mMol) X⁴) in 3 ccm absol. Pyridin wurde zu einer Lösung von 908 mg (4 mMol) frisch bereitetem Acetyl-tropasäurechlorid¹⁵) in 7 ccm Pyridin gegeben und das Gemisch 24 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung in 2 n HCl gegossen und mehrfach mit Äther, dann mit Chloroform ausgeschüttelt. Der nach dem Abdampfen des Chloroforms verbleibende halbkristalline Rückstand wurde nicht weiter untersucht, die salzsaure Phase wurde mit Pottasche alkalisch gemacht und mehrmals mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers hinterblieben 166 mg eines festen Rückstands, der dem Papierchromatogramm zufolge ein Gemisch zweier Ester darstellte. Durch Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther konnten daraus 66 mg XXIII vom Schmp. 176—179° abgetrennt werden, nach weiterem zweimaligem Umkristallisieren farblose Nadeln vom Schmp. 181,5°.

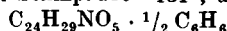


Ber.: C 67,30 H 6,98 N 4,62

Gef.: „ 67,01 „ 7,24 „ 4,55

cis-6,7-Dimethoxy-tropin-3-benzilsäureester (XXI):

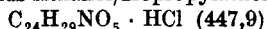
Darstellung analog XVIII aus 6,03 g (0,03 Mol) XIII und 15,4 g (0,06 Mol) Benzilsäureäthylester. Beim Aufnehmen der Reaktionsmischung mit Äther und 2 n HCl und Waschen der salzsauren Phase mit Äther schieden sich 0,6 g des Hydrochlorids von XXII zwischen den Phasen ab; Schmp. 250°³³). Die filtrierte salzsaure Phase wurde mit Ammoniak alkalisch gemacht, der nach dem Ausäthern und Abdampfen des Äthers zurückbleibende XXI kristallisierte rasch durch³³). XXI wurde aus Benzol in zwei Modifikationen mit dem gleichen Kristallbenzolgehalt erhalten, einer labilen, farblose Rhomben vom Schmp. 130—131°, und einer stabilen, farblose Nadeln vom Schmp. 156°³⁴).

Ber.: C 71,98 H 7,16 N 3,11 CH₃O 13,78

Gef.: „ 71,73 „ 7,17 „ 3,16 „ 13,94

Hydrochlorid:

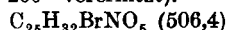
Aus Äthanol/Isopropyläther farblose Blöcke vom Schmp. 252° (Zers.)³⁴).

Ber.: C 64,35 H 6,75 Cl 7,92 N 3,13 CH₃O 13,86

Gef.: „ 63,93 „ 6,92 „ 7,98 „ 3,13 „ 13,80

Brommethylat:

Aus Methanol/Isopropyläther farblose verfilzte Nadeln vom Schmp. 238—239° (Bad auf 200° vorerhitzt).

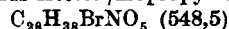


Ber.: C 59,29 H 6,37 Br 15,78 N 2,77

Gef.: „ 58,93 „ 6,53 „ 15,90 „ 2,88

Brombutylat:

Aus Aceton/Isopropyläther farblose derbe Nadeln vom Schmp. 214—215° (Gasentw.).

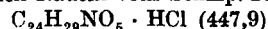


Ber.: C 61,31 H 6,98 Br 14,57 N 2,55

Gef.: „ 61,41 „ 7,33 „ 14,38 „ 3,10

cis-6,7-Dimethoxy-pseudotropin-3-benzilsäureester (XXII):

Das bei der Darstellung von XXI ausgefallene schwerlösliche Produkt wurde aus 95%igem Äthanol umkristallisiert, wodurch das Hydrochlorid von XXII in farblosen feinen Nadeln vom Schmp. 275° (Zers.) erhalten wurde.

Ber.: C 64,35 H 6,75 Cl 7,92 N 3,13 CH₃O 13,86

Gef.: „ 64,28 „ 6,84 „ 7,69 „ 3,31 „ 13,63

³³) Die Identifizierung der beiden Ester XXI und XXII geschah durch papierchromatographischen Vergleich mit XIII und XIV nach Verseifung mit 5proz. Äthanol. Kalilauge.

³⁴) Nach Karrer und Kebrle¹⁰) Schmp. der Esterbase 135°, des Hydrochlorids 253—256° (Zers.).

Die aus dem Hydrochlorid in üblicher Weise gewonnene Esterbase XXII bildete nach dem Umkristallisieren aus Isopropyläther farblose Nadeln vom Schmp. 120—122°.

$C_{24}H_{29}NO_5$ (411,5)	Ber.: C 70,05	H 7,10	N 3,40	CH_3O 15,08
	Gef.: „ 69,63	„ 6,91	„ 3,51	„ 14,90

Brommethylat:

Aus Methanol/Isopropyläther verfilzte, glänzendweiße Nadeln vom Schmp. 221—224° (Bad auf 200° vorerhitzt).

$C_{25}H_{32}BrNO_5 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ (515,4)	Ber.: C 58,25	H 6,45	Gef.: C 58,15	H 6,43
---	---------------	--------	---------------	--------

Teloidin-3-diphenylacetat (XXIV):

Eine Lösung von 250 mg des Hydrochlorids von XX in 10 ccm Wasser wurde 2 $\frac{1}{4}$ Stunden zum gelinden Sieden erhitzt und dann i. Vak. eingedampft. Der Rückstand, 231 mg (99,5% d. Th.), lieferte nach dem Umkristallisieren des Hydrochlorid von XXIV in farblosen Nadeln vom Schmp. 191—193°.

$C_{22}H_{25}NO_4 \cdot HCl$ (403,9)	Ber.: C 65,42	H 6,49	Cl 8,78	N 3,47
	Gef.: „ 65,29	„ 6,87	„ 8,72	„ 3,41

Die aus dem Hydrochlorid in üblicher Weise bereitete Esterbase XXIV kristallisierte aus Benzol/Petroläther (50—60°) in Büscheln farbloser Nadeln vom Schmp. 129—130°.

$C_{22}H_{25}NO_4$ (367,4)	Ber.: C 71,91	H 6,86	N 3,81
	Gef.: „ 71,60	„ 6,69	„ 3,88

Brommethylat:

Durch zweimaliges Umkristallisieren des Brommethylats von XX aus Äthanol; Büschel farbloser Nadeln vom Schmp. 268°.

$C_{23}H_{28}BrNO_4$ (462,6)	Ber.: C 59,72	H 6,10	Br 17,28	N 3,03
	Gef.: „ 59,51	„ 6,24	„ 17,30	„ 3,01

Teloidin-sulfit-3-diphenylacetat (XXV):

250 mg XXIV wurden mit 6 ccm Thionylchlorid 1 Stunde am Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand mehrfach mit frischem Benzol abgedampft, wobei 246 mg (80% d. Th.) Hydrochlorid von XXV vom Schmp. 239—240° zurückblieben; aus Methanol/Isopropyläther gefiederte Blättchen vom Schmp. 253° (Zers.).

$C_{22}H_{23}NO_5S \cdot HCl$ (449,9)	Ber.: C 58,72	H 4,79	Cl 7,88	N 3,11	S 7,13
	Gef.: „ 58,42	„ 5,51	„ 8,02	„ 3,00	„ 7,30

Die Darstellung kann aus X ohne Isolierung von Zwischenstufen in folgender Weise durchgeführt werden: Lösungen von 3,98 g (0,02 Mol) X⁴) in 10 ccm absol. Pyridin und von 4,25 g (0,02 Mol) Diphenylessigsäure und 7,62 g (0,04 Mol) p-Tosylchlorid in 40 ccm Pyridin wurden vereinigt und 24 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die Reaktionsmischung wurde in überschüssige 5 n HCl gegossen, der dabei ausgefallene Niederschlag des Hydrochlorids von XX wurde abgesaugt, mit Wasser und Äther gewaschen, und mit 180 ccm Wasser 1 $\frac{1}{2}$ Stunden zum gelinden Sieden erhitzt. Die erkaltete Verseifungslösung wurde nach dem Sättigen mit Pottasche mit Chloroform extrahiert und der nach dem Trocknen und Abdampfen des Chloroforms verbleibende Rückstand von 6,22 g XXIV (Schmp. 117—122°) 1 Stunde mit 65 ccm Thionylchlorid am Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung lieferte 6,94 g Hydrochlorid von XXV (77% d. Th. bezogen auf X) vom Schmp. 249° (Zers.).

Die in üblicher Weise aus dem Hydrochlorid bereitete Esterbase XXV kristallisierte aus Methanol in farblosen Blöcken vom Schmp. 125—127°.

$C_{22}H_{23}NO_5S$ (413,5)	Ber.: C 63,90	H 5,61	N 3,39	S 7,76
	Gef.: „ 63,73	„ 5,96	„ 3,45	„ 7,68

Methansulfonat:

Aus Äthanol/Isopropyläther farblose kurze Nadeln vom Schmp. 217—218°.

$C_{22}H_{23}NO_5S \cdot CH_4O_3S$ (509,6)	Ber.: C 54,21	H 5,34	N 2,75	S 12,58
	Gef.: „ 54,28	„ 5,63	„ 2,57	„ 12,74

Brommethylat:

Aus Methanol/Äther Schmp. 205—207° (Gasentw.).

$C_{23}H_{28}BrNO_5S$ (508,4)	Ber.: C 54,33	H 5,15	Br 15,72	N 2,76	S 6,31
	Gef.: „ 54,76	„ 5,79	„ 15,62	„ 2,69	„ 6,22

Teloidin-6,7-cyclocarbonat-3-acetat (XXVI):

1 g X⁴) wurde mit 5 ccm Pyridin und 2,5 ccm Acetanhydrid 24 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die Lösung wurde i. Vak. zur Trockne gebracht, der zunächst ölige Rückstand, 1,04 g (86% d. Th.), kristallisierte nach Behandlung mit einigen Tropfen Benzol rasch durch; Schmp. 141—145°, nach Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther (60—75°) 148—150°. Das durch Einleiten von Chlorwasserstoff in eine Chloroformlösung von XXVI dargestellte Hydrochlorid bildete nach dem Umkristallisieren aus Methanol/Isopropyläther Büschel farbloser Nadeln vom Schmp. 266° (Zers., Sintern und allmähliche Braunfärbung ab 250°).

$C_{11}H_{15}NO_5 \cdot HCl$ (277,7)	Ber.: C 47,57	H 5,81	Cl 12,77	N 5,04
	Gef.: „ 47,34	„ 5,89	„ 12,72	„ 5,04

3-Acetyl-teloidin (XXVIII):

Eine Lösung von 278 mg (1 mMol) Hydrochlorid von XXVI in 20 ccm Wasser wurde 30 Min. lang zum gelinden Sieden erhitzt. Die erkaltete Lösung wurde mit Pottasche gesättigt, wobei 200 mg (93% d. Th.) XXVIII vom unscharfen Schmp. 100—127° ausfielen. XXVIII kristallisierte aus Benzol in langen durchsichtigen Nadeln vom Schmp. 161° bis 163°³⁵), die an der Luft langsam verwitterten, die letzten Reste an Kristalllösungsmittel jedoch erst im Hochvakuum bei 50° abgaben.

$C_{10}H_{17}NO_4$ (215,2)	Ber.: C 55,80	H 7,96	N 6,51
	Gef.: „ 55,80	„ 8,15	„ 6,22

Hydrochlorid:

Aus Isopropanol/Isopropyläther Büschel farbloser Nadeln vom Schmp. 214—215°.

$C_{10}H_{17}NO_4 \cdot HCl$ (251,7)	Ber.: C 47,71	H 7,21	Cl 14,09	N 5,57
	Gef.: „ 47,49	„ 7,42	„ 13,77	„ 5,43

Tiglinssäureanhydrid:

8 g Tigloychlorid³⁶) wurden mit 20 g Acetanhydrid nach *Sonntag* u. Mitarbb.¹⁹) umgesetzt. Das nach dem Abdestillieren des Acetanhydrids verbleibende Öl, 7,15 g, wurde i. Vak. destilliert, wobei Tiglinssäureanhydrid als farblose, leichtbewegliche Flüssigkeit vom Sdp._{0,7} 90—95° erhalten wurde; Ausbeute 5,3 g (86% d. Th.). Zur Analyse wurde eine bei 8 Torr und 118—122° übergehende Fraktion verwandt. Bei Atmosphärendruck geht Tiglinssäureanhydrid bei 256—258° unter schwacher Gelbfärbung über.

$C_{10}H_{14}O_3$ (182,2)	Ber.: C 65,91	H 7,75
	Gef.: „ 65,56	„ 8,01

Tiglinssäureanhydrid ist gegenüber siedendem Wasser weitgehend beständig. Durch Erwärmen mit 2 n NaOH wird es rasch gespalten, aus der Hydrolyselösung wurde nach Ansäuern Tiglinssäure vom Schmp. 62—64° erhalten.

³⁵) Schmp der kristalllösungsmittelfreien Verbindung nach *Sheehan* und *Bissell*⁶) 178,5 bis 179,5°.

³⁶) *G. Barger, Wm. F. Martin* und *Wm. Mitchell*, J. chem. Soc. [London] 1937, 1820.

Meteloidin-carbonat (XXVII):

Eine Lösung von 1,62 g (8,1 mMol) X⁴), 2,95 g (16,2 mMol) Tiglinsäureanhydrid und 0,64 g (8,1 mMol) Pyridin in 60 ccm absol. Toluol wurde 36 Stunden am Rückfluß gekocht, wobei X allmählich in Lösung ging. Die erkaltete Reaktionslösung, aus der 643 mg X wieder auskristallisierten, wurde i. Vak. eingengt und mit Äther versetzt, wobei 413 mg XXVII vom Schmp. 138° ausfielen. Das Filtrat wurde mehrfach mit 2 n HCl durchgeschüttelt, die salzsaure Phase wurde mit Pottasche alkalisch gemacht, wobei weitere 319 mg vom Schmp. 128—132° erhalten wurden. Ausäthern des Filtrats lieferte noch 20 mg vom Schmp. 139—145°, womit die Gesamtausbeute 752 mg XXVII (44% d. Th. bezogen auf verbrauchtes X) betrug. XXVII wurde aus Benzol/Petroläther (50—75°) in farblosen gefiederten Blättchen vom Schmp. 150—151° (Sintern ab 148°) erhalten.

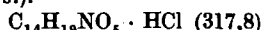


Ber.: C 59,77 H 6,81 N 4,98

Gef.: „ 59,72 „ 6,78 „ 4,93

Hydrochlorid:

Beim Einleiten von Chlorwasserstoff in eine Chloroformlösung von XXVII fiel das Hydrochlorid aus; aus Methanol/Isopropyläther farblose Blättchen vom Schmp. 241,5° (Zers.).



Ber.: C 52,91 H 6,34 Cl 11,16 N 4,41

Gef.: „ 52,39 „ 6,33 „ 11,03 „ 4,44

Meteloidin (XXIX):

Eine Lösung von 160 mg (0,5 mMol) Hydrochlorid von XXVII in 10 ccm Wasser wurde 45 Min. zum gelinden Sieden erhitzt, wobei die Substanz in Lösung ging. Aus der mit fester Pottasche gesättigten Verseifungslösung kristallisierten 112 mg (87% d. Th.) XXIX vom unscharfen Schmp. 118—130° aus. Nach dem Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther (50—75°) betrug der Schmp. 139—140° (Sintern ab 136°); keine Depression mit natürlichem XXIX vom Schmp. 139°. Die Substanzen stimmten ferner im Papierchromatogramm und IR-Spektrum überein.

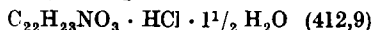


Ber.: C 61,15 H 8,29 N 5,49

Gef.: „ 61,21 „ 8,23 „ 5,31

Scopin-diphenylessigsäureester (XXXI):

Darstellung analog XVII aus 310 mg (2 mMol) XXX^{20/21}) und 0,4 ccm Diphenylketen in 10 ccm absol. Äther. Beim Ausschütteln der Reaktionslösung mit 2 n HCl fiel die Hauptmenge des Hydrochlorids von XXXI unlöslich aus, ein weiterer Anteil konnte durch Ausschütteln des salzsauren Filtrats mit Chloroform gewonnen werden; Gesamtausbeute 510 mg (66% d. Th.) vom Schmp. 113°, nach Umkristallisieren aus Aceton/Petroläther (50—75°) Schmp. 121—123°.



Ber.: C 63,99 H 6,59 Cl 8,59 N 3,39

Gef.: „ 63,20 „ 6,58 „ 9,25 „ 3,41

Brommethylat:

Aus Methanol/Isopropyläther farblose Kristalldrusen vom Schmp. 221° (Gasentw.).

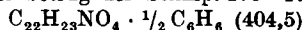


Ber.: C 62,16 H 5,90 N 3,16

Gef.: „ 61,80 „ 6,10 „ 3,12

Scopin-benzilsäureester (XXXII):

Darstellung analog XVIII aus 2,32 g (0,015 Mol) XXX^{20/21}) und 7,69 g Benzilsäureäthylester. Rohausbeute 3,16 g (58% d. Th.), woraus nach dem Digerieren mit Äthanol 2,55 g vom Schmp. 144—150° erhalten wurden. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther betrug der Schmp. 176—179°.



Ber.: C 74,24 H 6,48 N 3,46

Gef.: „ 74,02 „ 6,57 „ 3,33

Hydrochlorid:

Aus Chloroform/Petroläther Schmp. 222—224°.

$C_{22}H_{23}NO_4 \cdot HCl$ (401,9)	Ber.: C 65,75	H 6,02	Cl 8,82	N 3,49
	Gef.: „ 65,14	„ 5,82	„ 9,26	„ 3,56

Brommethylat:

Aus Äthanol/Isopropyläther Schmp. 150—155°, Wiedererstarren, endgültiger Schmp. 195—199°.

$C_{23}H_{26}BrNO_4$ (460,4)	Ber.: C 60,00	H 5,69	Br 17,36	N 3,04
	Gef.: „ 59,76	„ 6,02	„ 17,27	„ 2,90

6 β -Hydroxy-7 β -methoxy-tropin-dibenzilsäureester (XXXIII):

Darstellung analog XVIII aus 1,87 g (0,01 Mol) XV¹¹) und 10,24 g (0,04 Mol) Benzilsäureäthylester. Das nach dem Aufnehmen der Reaktionsmischung mit Äther und 2n HCl zwischen den Phasen abgeschiedene Öl erstarrte nach mehrmaligem Waschen mit frischem Äther; 4,48 g vom Schmp. 247°. Aus den vereinigten ätherischen Lösungen kristallisierten weitere 0,87 g vom Schmp. 251° aus, womit die Gesamtausbeute an Hydrochlorid von XXXIII 5,35 g (83% d. Th.) betrug. Aus Methanol/Isopropyläther farblose Rhomben vom Schmp. 257°.

$C_{37}H_{37}NO_7 \cdot HCl$ (644,1)	Ber.: C 68,99	H 5,95	Cl 5,50	N 2,18	CH ₃ O 4,82
	Gef.: „ 69,13	„ 6,15	„ 5,62	„ 2,20	„ 4,90

Die aus dem Hydrochlorid in üblicher Weise bereitete Esterbase XXXIII kristallisierte aus Aceton/Wasser in farblosen Prismen vom Schmp. 166—167°.

$C_{37}H_{37}NO_7$ (607,7)	Ber.: C 73,13	H 6,14	N 2,31	CH ₃ O 5,11
	Gef.: „ 73,11	„ 6,26	„ 2,36	„ 5,00

Brommethylat:

Aus Acetonitril kristalllösungsmittelhaltige farblose Blöcke vom Schmp. 186—188° (heftige Gasentw., klare Schmelze bei 240°).

$C_{38}H_{40}BrNO_7 \cdot C_2H_5N$ (743,7)	Ber.: C 64,60	H 5,83	Br 10,75	N 3,77	CH ₃ O 4,17
	Gef.: „ 64,12	„ 5,73	„ 10,83	„ 3,25	„ 4,23

Teloidin-tribenzilsäureester (XXXIV):

Darstellung analog XVIII aus 1,73 g (0,01 Mol) Teloidin²) und 15,4 g (0,06 Mol) Benzilsäureäthylester. Das beim Aufnehmen der Reaktionsmischung in 2n HCl und viel Äther zwischen den Phasen ausgefallene ölige Reaktionsprodukt kristallisierte über Nacht durch: 7,5 g (89% d. Th.) vom unscharfen Schmp. ab 100°. Durch Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther (50—75°) stieg der Schmp. des Hydrochlorids XXXIV auf 145—148°.

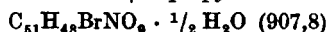
$C_{50}H_{46}NO_9 \cdot HCl$ (840,3)	Ber.: C 71,46	H 5,52	Cl 4,52	N 1,67	O 17,14
	Gef.: „ 71,75	„ 5,76	„ 3,85	„ 1,47	„ 16,46

Die in üblicher Weise aus dem Hydrochlorid bereitete Esterbase XXXIV schmolz nach dem Umkristallisieren aus Aceton/Wasser bei 142—144°.

$C_{50}H_{46}NO_9$ (803,9)	Ber.: C 74,40	H 5,64	N 1,74	O 17,91
	Gef.: „ 74,57	„ 6,01	„ 2,07	„ 17,57

Brommethylat:

Aus Methanol/Isopropyläther Schmp. 171°.



Ber.: C	67,47	H	5,44	N	1,54
Gef.: „	67,56	„	5,51	„	1,26

6,7-Diacetyl-teloidin-3-benzhydryläther (XXXV):

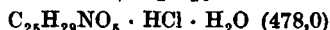
Eine Lösung von 1,29 g IV⁴⁾ (5 mMol) und Diphenyldiazomethan, bereitet aus 3,92 g (20 mMol) Benzophenonhydrazon und 4,4 g (20 mMol) Quecksilberoxyd³⁷⁾, in 10 cm absol. Benzol wurde 24 Stunden am Rückfluß gekocht. Die Reaktionslösung wurde mit Benzol verdünnt, mehrfach mit 2n HCl ausgeschüttelt und die salzsaure Phase nach einmaligem Durchschütteln mit Äther mit 30%iger Natronlauge alkalisch gemacht. Das abgeschiedene Öl wurde mit Äther aufgenommen, der nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers verbleibende Rückstand kristallisierte rasch durch; 1,74 g (80% d. Th.) vom Schmp. 136°. XXXV wurde aus Petroläther (50/75°) in farblosen Nadeln vom Schmp. 142–144° erhalten.



Ber.: C	70,90	H	6,90	N	3,31
Gef.: „	71,27	„	7,14	„	3,20

Hydrochlorid:

Aus Äthanol/Isopropyläther Büschel farbloser Nadeln vom Schmp. 213–216°.



Ber.: C	62,82	H	6,75	Cl	7,42	N	2,93
Gef.: „	62,76	„	6,54	„	7,72	„	2,84

³⁷⁾ L. I. Smith und K. L. Howard, Org. Syntheses 24, 53 (1944).

Anschrift: Prof. Dr. K. Zelle, C. H. Boehringer Sohn, Wiss. Abt., Ingelheim/Rhein.

1751. C. Rohmann, Th. Eckert und G. Heil

Über einen Zusammenhang von Molekül-Assoziation und Wirkung bei Oberflächenanästhetika

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Frankfurt

Direktor: Prof. Dr. C. Rohmann

(Eingegangen am 8. August 1958)

Im Rahmen einer von C. Rohmann und Th. Eckert (1) beschriebenen Verbindungsreihe lokalanästhetisch wirksamer Hydrochloride von X-Alkoxy-benzoesäure-diäthylaminoäthylestern wurde auch die folgende homologe Reihe dargestellt:

Verb. I: R = CH₃

Verb. II: R = C₂H₅

Verb. III: R = C₃H₇

Verb. IV: R = C₄H₉

