

Synthesen von Scopin-benzhydriläthern

Alkaloidsynthesen, XIII^{1,2}

Von

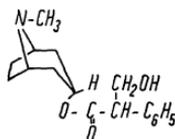
J. Renz und A. Lindenmann

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Laboratorium der Sandoz AG, Basel

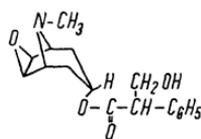
(Der Schriftleitung zugegangen am 29. Juni 1960)

Herrn Professor Dr. Richard Kuhn zum 60. Geburtstag

Von den über zwanzig bis heute entdeckten Alkaloiden der Tropangruppe, finden Atropin und Scopolamin immer noch eine ausgedehnte therapeutische Anwendung.



Atropin



Scopolamin

In den letzten Jahren wurden diese Tropanalkaloide vielseitig bearbeitet. Durch die Aufklärung der stereochemischen Verhältnisse ist es möglich geworden, Totalsynthesen und weitere synthetische Abwandlungen in dieser Alkaloidgruppe auszuführen. Hierzu haben besonders auch die Forschungen auf dem Furangebiet beigetragen, denn dadurch wurden die Voraussetzungen geschaffen, um solche Verbindungen aus einfachen Grundstoffen aufzubauen.

Als Beispiele mögen die Totalsynthesen des Scopolamins³, des Meteloidins⁴ und des Valeroidins⁵, und bei den „künstlichen“ Tropanalkaloiden die Totalsynthesen von 6-Alkoxy-tropanylestern⁶, 6-Alkoxy-tropanyl- und *N*-Alkyl-nortropanyl-äthern^{1,7} erwähnt werden.

¹ XII. Mittel.: E. Jucker u. A. Lindenmann, *Helv. chim. Acta* **42**, 2451 [1959].

² Über diese Untersuchungen wurde an der Winterversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft (28. Februar 1959 in Bern) auszugsweise berichtet. Vgl. Referat in der Zeitschrift *Chimia* [Zürich] **13**, 114 [1959].

³ P. Dobo, G. Fodor, G. Janzso, I. Koczor, J. Toth u. I. Vincze, *J. chem. Soc.* [London] **1959**, 3461.

⁴ A. Heusner u. A. Zeile, *Chem. Ber.* **90**, 2114 [1957].

⁵ I. Vincze, J. Toth u. G. Fodor, *J. chem. Soc.* [London] **1957**, 1349.

⁶ A. Stoll, E. Jucker u. A. Lindenmann, *Helv. chim. Acta* **37**, 495 [1954]; **38**, 571 [1955].

⁷ Merck & Co. Inc., Rahway, Amer. Pat. 2.595.405; Schenley Lab. Inc., New York, Amer. Pat. 2.782.200.

Die Benzhydryläther dieser durch Totalsynthese entwickelten Tropanyl-Derivate zeichneten sich nun durch bemerkenswerte pharmakodynamische Eigenschaften aus. So besitzen sie z. B. im Gegensatz zu anderen antihistaminisch wirkenden Benzhydryläthern im Laboratoriumsversuch eine längerdauernde Aktivität. Dies veranlaßte uns, ebenfalls das Scopin, das Alkamin des Scopolamins, in unsere Untersuchungen einzubeziehen und Benzhydryläther des Scopins aufzubauen.

Für die Wahl der Ausgangsmaterialien und des Syntheseweges bildeten die Untersuchungen von Fodor⁸, Hardegger⁹, Heusner¹⁰, Stoll¹¹ und Mitarbeitern, die die strukturellen Zusammenhänge von Scopolamin, Valeroidin und 6-Hydroxy-tropinon aufzeigten, die Grundlage. Aus Scopolamin wurde durch Hydrogenolyse des Epoxydringes und nachfolgende Hydrolyse des diastereoisomeren Esterpaares dasselbe 3.6-Dihydroxy-tropan erhalten, das aus Cocablättern isoliert wurde, das aber auch durch Hydrolyse des Valeroidins oder totalsynthetisch gewonnen wurde. In einer Arbeit von Mitchell¹² wurde schon früher gezeigt, daß im Valeroidin die 6-Hydroxylgruppe in β -Stellung¹³ zum Ringstickstoff vorliegt, so daß man nun auch für die 6-Hydroxylgruppe im 6-Hydroxy-tropinon, im 3.6-Dihydroxy-tropan und für die Epoxybrücke im Scopolamin dieselbe räumliche Anordnung annehmen konnte. Bei der Synthese des 6-Hydroxy-tropinons wird hauptsächlich ebenfalls die 6 β -Hydroxy-Verbindung gebildet. Da eine Einführung der Doppelbindung in 6,7-Stellung des Tropangerüsts, ausgehend von der 6 β -Hydroxy-Verbindung, leicht gelingen sollte, lag es deshalb nahe, das leicht zugängliche 6 β -Hydroxy-tropinon¹⁴ als Ausgangsmaterial zu Synthesen von Scopin-Derivaten zu verwenden, da die Reduktion der Ketogruppe am C-Atom 3 zum Alkohol stereospezifisch ausgeführt werden kann.

Als weiterer Ausgangsstoff diente Scopin, das totalsynthetisch aufgebaut werden kann¹⁵, heute jedoch auch in guter Ausbeute aus Scopolamin zugänglich ist¹⁶.

Diese beiden Synthesewege werden im folgenden kurz skizziert.

⁸ G. Fodor, *Experientia* [Basel] **11**, 129 [1955]; *Tetrahedron* **1**, 86 [1957].

⁹ E. Hardegger u. H. Ott, *Helv. chim. Acta* **38**, 312 [1955].

¹⁰ A. Heusner, *Arzneimittel-Forsch.* **6**, 105 [1956]; *Chem. Ber.* **90**, 2114 [1957].

¹¹ A. Stoll, A. Lindenmann u. E. Jucker, *Helv. chim. Acta* **36**, 1506 [1953].

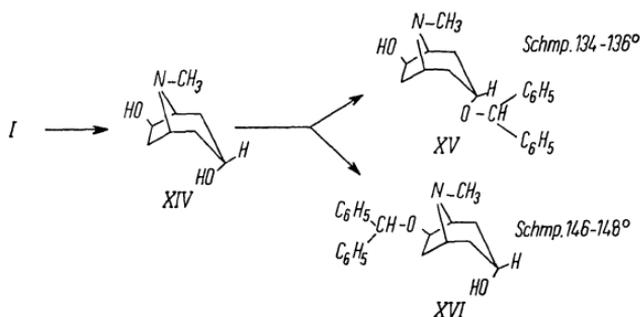
¹² Wm. Mitchell, *J. chem. Soc.* [London] **1947**, 1330.

¹³ In dieser Nomenklatur bedeuten α die trans- und β die cis-Stellung zur Stickstoffbrücke des Tropangerüsts. Tropan ist also Tropanol-(3 α), Pseudotropin Tropanol-(3 β).

¹⁴ A. Stoll, B. Becker u. E. Jucker, *Helv. chim. Acta* **35**, 1263 [1952]; J. C. Sheehan u. B. M. Bloom, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 3825 [1952]; P. Nedenskov u. N. Clauson-Kaas, *Acta chem. scand.* **8**, 1295 [1954].

¹⁵ P. Dobo, G. Fodor, G. Janzco, I. Koczor, J. Toth u. I. Vincze, *J. chem. Soc.* [London] **1959**, 3461.

¹⁶ J. Meinwald u. O. L. Chapman, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 665 [1957]; A. Heusner u. K. Zeile, *Chem. Ber.* **91**, 2399 [1958].



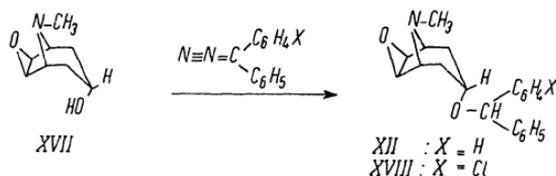
sphäre erhitzt, wobei die ungesättigte Verbindung, der Δ^6 -Tropenyl-3 α -benzhydriäther (XI), erhalten wurde. Aus dieser ungesättigten Verbindung wurde durch Epoxydierung mit Trifluorperessigsäure¹⁸ der Scopin-benzhydriäther [6.7 β -Epoxy-tropanyl-3 α -benzhydriäther] (XII) gewonnen.

Ausgehend von *N*-Äthyl-6 β -hydroxy-nortropinon (II) wurde analog der *N*-Äthyl-norscopin-benzhydriäther [*N*-Äthyl-6.7 β -epoxy-nortropanyl-3 α -benzhydriäther] (XIII) hergestellt, der jedoch nur als Naphthalin-1.5-disulfonat charakterisiert werden konnte.

Während alle Stufen dieser Synthesen mit Ausbeuten von über 60%, und z. T. quantitativ verlaufen, sind die beiden letzten Verfahrensschritte in ihren Ausbeuten unbefriedigend.

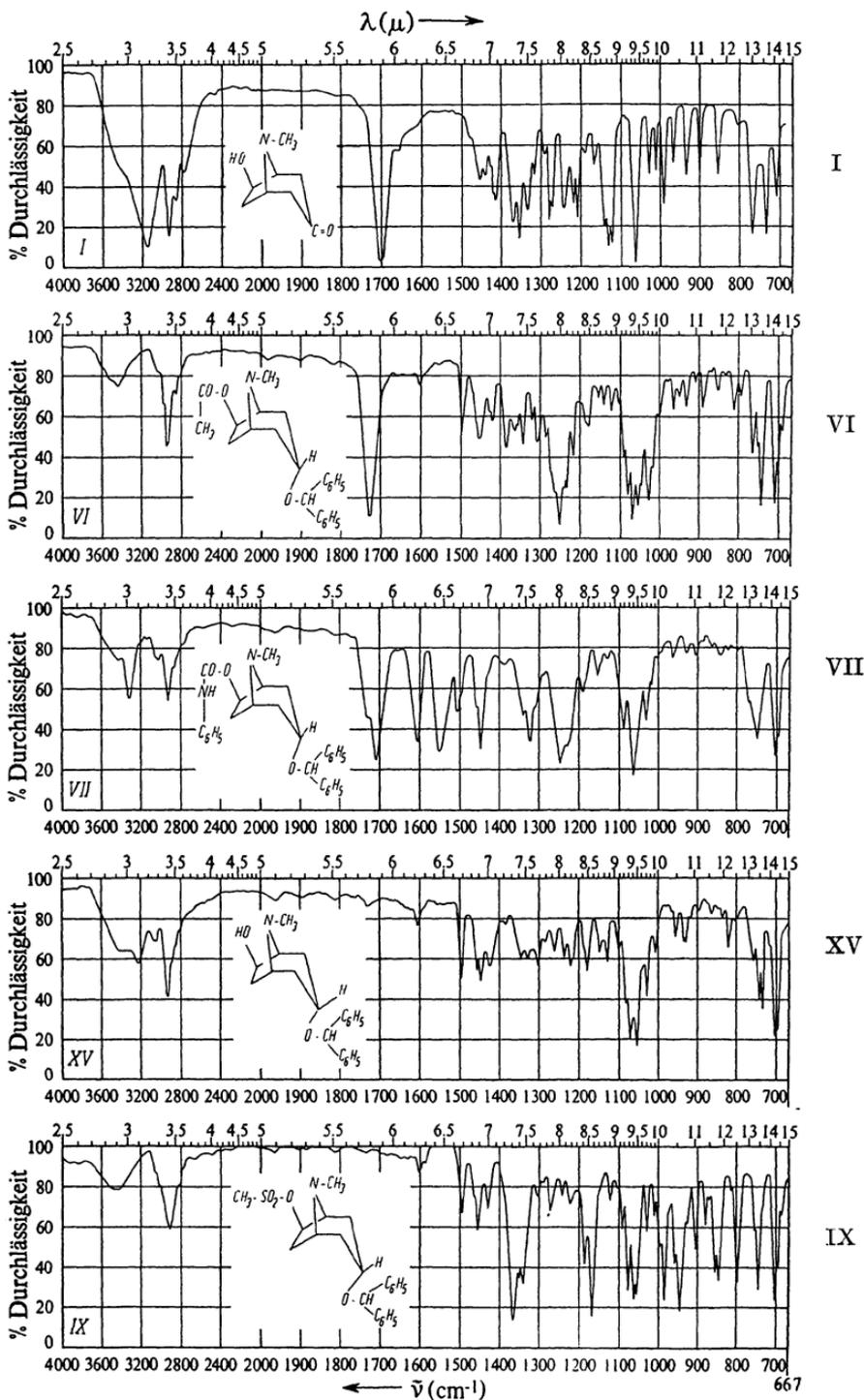
2. Partialsynthesen aus Scopin [6.7 β -Epoxy-tropanol-(3 α)]

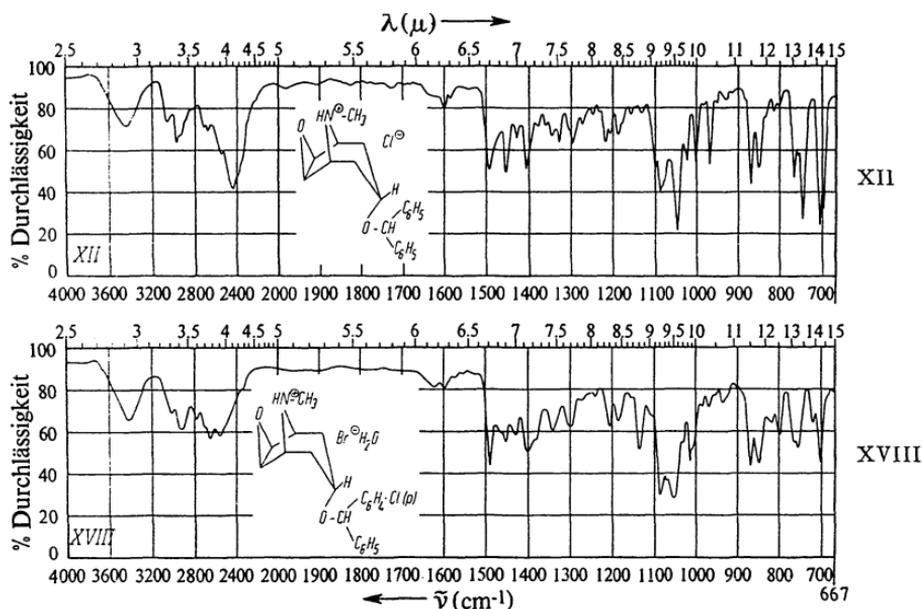
Ausgehend von Scopin (XVII) wurde durch Umsetzung mit Diphenyldiazomethan der Scopin-benzhydriäther ebenfalls gewonnen. Durch mehrstündiges Erwärmen der beiden Komponenten in Benzol bildete sich der Äther in guter Ausbeute und konnte nach den üblichen Reinigungsverfahren als Hydrochlorid kristallin erhalten werden.



Durch Umsetzung von Scopin mit 4-Chlor-diphenyldiazomethan wurde analog der Scopin-[4-chlor-benzhydriäther] [6.7 β -Epoxytropanyl-3 α -4'-chlor-benzhydriäther] (XVIII) erhalten.

¹⁸ W. D. Emmons u. A. S. Pagano, J. Amer. chem. Soc. **77**, 89 [1955]; P. Dobo, G. Fodor, G. Janzco, I. Koczor, J. Toth u. I. Vincze, J. chem. Soc. [London] **1959**, 3461.





Infrarot-Spektren der synthetisierten Verbindungen:

- I 6 β -Hydroxy-tropinon
 VI 6 β -Acetoxy-tropanyl-3 α -benzhydryläther
 VII 6 β -Phenyl-carbamoyloxy-tropanyl-3 α -benzhydryläther
 XV 6 β -Hydroxy-tropanyl-3 α -benzhydryläther
 IX 6 β -Mesyloxy-tropanyl-3 α -benzhydryläther
 XII Scopin-benzhydryläther-hydrochlorid
 XVIII Scopin-[4-chlor-benzhydryläther]-hydrobromid \cdot H_2O

Die IR-Spektren wurden auf einem Perkin-Elmer Modell 21 in Kaliumbromid aufgenommen (1 mg Substanz pro 300 mg KBr).

Die Scopin-benzhydryläther verhalten sich gegenüber Alkaloidreagenzien positiv: so erzeugt Zugabe von Reinecke-Salz-Lösung zu einer Lösung von Scopin-benzhydryläther-hydrochlorid in Wasser (1:50) einen hellvioletten, flockigen Niederschlag. Diese Fällung kann quantitativ ausgewertet werden. Mayers Reagenz ergibt eine weiße flockige Fällung.

Die IR-Spektren¹⁹ zeigen den Verlauf der Totalsynthese am Beispiel des Scopin-benzhydryläthers. Die beiden letzten Spektren (Scopin-benzhydryläther-hydrochlorid und Scopin-[4-chlor-benzhydryläther]-hydrochlorid \cdot H_2O) weisen die für Scopin-Derivate charakteristischen Maxima auf; so eine Doppelbande bei 850–860 cm^{-1} und 870 cm^{-1} , die für die Epoxydstruktur typisch zu sein scheint²⁰, und als Strukturbeweis ausgewertet werden kann.

¹⁹ Die IR-Spektren wurden in unseren physikalisch-chemischen Laboratorien (Leitung: Dres. H. G. Leemann u. M. Kohler) aufgenommen.

²⁰ Vgl. A. Heusner u. A. Zeile, Chem. Ber. **91**, 2399 [1958].

Die pharmakologischen Untersuchungen²¹ des Scopin-benzhydriläthers hat nun überraschenderweise ergeben, daß, im Gegensatz zu den Tropanyl-benzhydriläthern, der anticholinergische und der histaminhemmende Effekt gering sind. Dagegen tritt in Dosen von 2—5 mg/kg und mehr eine charakteristische reflexstimulierende Aktivität sowohl an der narkotisierten als auch an der Spinal-Katze auf. Da die durch Reizung motorischer Nerven hervorgerufenen Muskelkontraktionen nicht beeinflusst werden, deutet dies auf eine Einwirkung auf die afferenten oder spinalen Komponenten des Reflexbogens hin.

Beschreibung der Versuche²²

1. Totalsynthesen, ausgehend von 6 β -Hydroxy-tropinon und *N*-Äthyl-6 β -hydroxy-nortropinon

a) Scopin-benzhydriläther (6.7 β -Epoxy-tropanyl-3 α -benzhydriläther) (XII)

6 β -Acetoxy-tropinon: 25 g 6 β -Hydroxy-tropinon (I) werden in 150 ml absol. Pyridin und 100 ml Acetanhydrid gelöst und 48 Stdn. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Darauf wird der größte Teil des Pyridins und des überschüss. Acetanhydrids im Vak. entfernt, der Rückstand in 150 ml Chloroform aufgenommen und zweimal mit je 50 ml eisgekühlter, gesättigter wäßriger Sodalösung gewaschen. Die Chloroformlösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Chloroform im Vak. abgedampft und der Rückstand im Hochvak. destilliert, wobei das 6 β -Acetoxy-tropinon zwischen 129—132°/0,8 Torr überdestilliert. Ausb. 29 g.

Zur Identifizierung wurde von einer Probe das Hydrobromid hergestellt. Schmp. 192—194° (Zers.) (aus Methanol/Äther).

$C_{10}H_{15}NO_3 \cdot HBr$ (278,1) Ber. C 43,2 H 5,8 O 17,3 N 5,0 Br 28,7
Gef. C 43,5 H 5,9 O 17,5 N 4,5 Br 28,5

Hydrochlorid: Schmp. 199—200° (Zers.) (aus Methanol/Äther).

6 β -Acetoxy-tropanol-(3 α) (III): Eine Lösung von 5,6 g 6 β -Acetoxy-tropinon in 15 ml absol. Methanol wird 8 Stdn. mit Raney-Nickel bei 45° und einem Anfangsdruck von 60 at im Autoklaven hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, entfernt das Lösungsmittel im Vak. und destilliert den Rückstand im Hochvak., wobei III zwischen 130 und 133°/0,08 Torr überdestilliert. Ausbeute quantitativ.

$C_{10}H_{17}NO_3$ (199,2) Ber. N 7,0 Gef. N 7,2

Die Verbindung ist etwas hygroskopisch.

6 β -Acetoxy-tropanol-(3 α)-naphthalin-1.5-disulfonat: Schmp. 237—239° (Zers.) (aus Methanol/Äther).

$[2 \cdot C_{10}H_{17}NO_3] \cdot C_{10}H_8O_6S_2$ (686,8) Ber. C 52,5 H 6,2 O 28,0 N 4,1 S 9,3
Gef. C 52,0 H 6,2 O 28,1 N 4,0 S 9,3

6 β -Acetoxy-tropanyl-3 α -benzhydriläther (VI): Einer Mischung von 10 g III und 2,6 g Natriumcarbonat läßt man bei 110° unter Rühren innert einer Stunde eine Lösung von 13,6 g Diphenylbrommethan in 6 ml absol. Benzol zutropfen und hält das Reaktionsgemisch anschließend unter weiterem Rühren noch

²¹ Diese Untersuchungen wurden in den pharmakologischen Laboratorien der Sandoz AG (Leitung: Dr. A. Cerletti) durchgeführt.

²² Die Analysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Sandoz AG (Leitung: Dr. W. Schöniger) ausgeführt.

4 Stdn. bei 125°. Nach Abkühlen versetzt man mit 100 ml Wasser und 100 ml Benzol, schüttelt durch, trennt die Benzolschicht ab und extrahiert den wäßrigen Anteil noch mit insgesamt 160 ml Benzol. Die vereinigten Benzolextrakte werden sodann mit insgesamt 240 ml eisgekühlter 2*n* HCl ausgeschüttelt, der salzsaure wäßrige Extrakt mit 90 ml Äther gewaschen und unter Kühlen mit 30proz. Natronlauge alkalisch gemacht. Man schüttelt mit insgesamt 380 ml Benzol aus, trocknet die vereinigten Benzolauzüge über Magnesiumsulfat und dampft das Benzol im Vak. ab. Der Rückstand wird aus Benzol/Petroläther umkristallisiert.

Ausb. 9,0 g VI, Schmp. 109—111° (aus Benzol).

$C_{23}H_{27}NO_3$ (365,4) Ber. C 75,6 H 7,5 O 13,1 N 3,8
Gef. C 75,8 H 7,4 O 13,3 N 4,1

6β-Hydroxy-tropanyl-3α-benzhydryläther (XV):

α) Eine Lösung von 10,0 g VI in 40 ml Äthanol und 20 ml 3*n* NaOH wird 1 Stde. auf 70° erwärmt. Darauf wird das Äthanol im Vak. entfernt, wobei sich ein Öl ausscheidet. Man schüttelt den wäßrigen, alkalischen Destillationsrückstand mit insgesamt 100 ml Chloroform aus, wäscht die vereinigten Chloroformauszüge mit 40 ml gesätt. Kochsalzlösung, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft das Chloroform im Vak. ab. Der Rückstand wird aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 9,0 g XV. Schmp. 134—136° (aus Benzol/Petroläther oder Benzol).

$C_{21}H_{25}NO_2$ (323,4) Ber. C 78,0 H 7,8 O 9,9 N 4,3
Gef. C 78,1 H 7,8 O 10,1 N 4,5

β) Einer Mischung von 3,0 g 3α,6β-Dihydroxy-tropan (XIV) und 1,0 g Natriumcarbonat läßt man bei 110° innert einer Stunde eine Lösung von 9,4 g Diphenylbrommethan in 6 ml absol. Benzol unter Rühren zutropfen. Anschließend hält man das Gemisch noch 5 Stdn. bei 125°, wobei sich langsam eine harte Masse bildet. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 100 ml Wasser und 100 ml Benzol versetzt und gut durchgeschüttelt. Ein in diesem Lösungsmittelgemisch ungelöster kristalliner Anteil, das 6β-Hydroxy-tropanyl-3α-benzhydryläther-hydrobromid, wird abfiltriert und aus Methanol/Äther umkristallisiert. Schmp. 237—239° (Zers.). Ausb. 722 mg.

$C_{21}H_{25}NO_2 \cdot HBr$ (404,3) Ber. C 62,4 H 6,5 O 7,9 N 3,5 Br 19,8
Gef. C 62,4 H 6,4 O 8,1 N 3,4 Br 19,5

Aus dem Hydrobromid wird nach bekannten Methoden die freie Base XV hergestellt. Schmp. 134—135° (aus Benzol/Petroläther). Der Misch-Schmelzpunkt mit einem Präparat, hergestellt aus 6β-Acetoxy-tropanol-(3α) mit Diphenylbrommethan und anschließende Verseifung, zeigt keine Depression.

Aus dem Filtrat (Benzol/Wasser-Gemisch) wird nach den üblichen Arbeitsverfahren der isomere 3α-Hydroxy-tropanyl-6β-benzhydryläther (XVI) gewonnen, der nach Umkristallisieren aus Aceton/Petroläther bei 146—148° schmilzt.

$C_{21}H_{25}NO_2$ (323,4) Ber. C 78,0 H 7,8 O 9,9 N 4,3
Gef. C 77,8 H 7,5 O 10,0 N 4,5

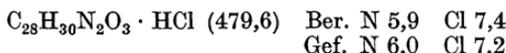
Hydrobromid: Schmp. 217—219° (Zers.) (aus Methanol/Äther).

$C_{21}H_{25}NO_2 \cdot HBr$ (404,3) Ber. C 62,4 H 6,5 O 7,9 N 3,5 Br 19,8
Gef. C 62,2 H 6,4 O 8,2 N 3,4 Br 19,4

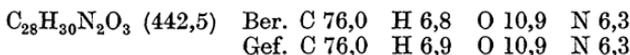
γ) Einer Mischung von 2,76 g 6β-[Phenyl-carbamoyloxy]-tropanol-(3α) (IV) (hergestellt nach Fodor²³) und 0,53 g Natriumcarbonat läßt man bei 110° unter Rühren innert einer Stunde eine Lösung von 2,47 g Diphenylbrommethan in 6 ml absol. Benzol zutropfen und hält das Reaktionsgemisch anschließend unter

²³ G. Fodor u. Mitarb., Chem. and Ind. 1955, 1260.

weiterem Rühren noch 5 Stdn. bei 125°. Darauf versetzt man mit 100 ml Benzol und 100 ml Wasser, wobei eine krist. Ausscheidung eintritt. Nach kurzem Stehenlassen bei 0° wird abfiltriert, der Filtrückstand in 40 ml Chloroform gelöst und mit 20 ml 50proz. Natronlauge durchgeschüttelt. Der Chloroformanteil wird abgetrennt, über Kaliumcarbonat getrocknet und das Chloroform im Vak. entfernt. Der Rückstand wird in wenig absol. Methanol aufgenommen und die Lösung bis $p_{\text{H}}3$ mit methanol. Salzsäure versetzt. Durch Zusatz von Äther wird das 6 β -[Phenyl-carbamoyloxy]-tropanyl-3 α -benzhydryläther-hydrochlorid zur Kristallisation gebracht. Die Verbindung ist hygroscopisch.

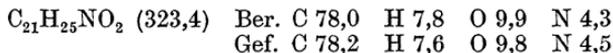


Aus dem Hydrochlorid wird nach den üblichen Methoden die freie Base VII hergestellt. Schmp. 154—156° (aus Benzol/Petroläther).



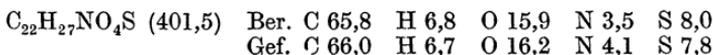
1,5 g VII werden im Kugelrohr bei 0,05 Torr im Hochvak. langsam erhitzt. Bei 195° wird in der geschmolzenen Substanz eine Gasentwicklung sichtbar, wobei der Druck gleichzeitig auf 0,3 Torr steigt. Zwischen 230—240°/0,15 Torr geht XV als farbloses Öl über, das in der gekühlten Vorlage kristallin erstarrt.

Ausb. 630 mg (55% d. Th.) Schmp. 132—134° (aus Benzol/Petroläther).



6 β -Mesyloxy-tropanyl-3 α -benzhydryläther (IX):

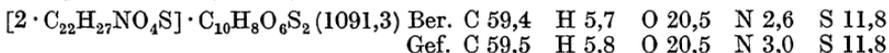
α) Eine Lösung von 12,0 g XV in 36 ml absol. Chloroform und 3,0 ml absol. Pyridin wird mit 2,88 ml Methansulfonsäurechlorid versetzt, wobei Erwärmung eintritt. Man läßt das Reaktionsgemisch 50 Min. bei Zimmertemperatur stehen und hält es anschließend 5 Stdn. unter Rückfluß im gelinden Sieden. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 85 ml Chloroform versetzt und mit insgesamt 200 ml Wasser in fünf Portionen ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung wird sodann über Magnesiumsulfat getrocknet, das Chloroform im Vak. entfernt und der Rückstand aus wenig Benzol durch Zusatz von Petroläther zur Kristallisation gebracht. Ausb. 14,1 g IX, Schmp. 87—89° (aus Benzol/Petroläther).



β) Eine mit 0,24 ml Methansulfonsäurechlorid versetzte Lösung von 1,0 g XV in 2 ml absol. Chloroform und 0,31 g Triäthylamin wird 18 Stdn. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Anschließend erhitzt man noch 5 Stdn. unter Rückfluß zum gelinden Sieden. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 6 ml Chloroform versetzt und mit 21 ml Wasser in 5 Portionen ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Chloroform im Vak. abgedampft. Der Rückstand (880 mg) wird über Aluminiumoxyd chromatographiert, wobei IX mit einem Lösungsmittelgemisch von Benzol/Petroläther 4:1 eluiert wird. Ausb. 400 mg. Schmp. 88—90° (aus Benzol/Petroläther).

Mit einem Lösungsmittelgemisch Chloroform/Methanol 9:1 wird noch etwas unverändertes Ausgangsmaterial eluiert.

Durch Versetzen einer methanolischen Lösung von IX mit der berechneten Menge Naphthalin-disulfonsäure-(1.5), gelöst in Methanol, wird das 6 β -Mesyloxy-tropanyl-3 α -benzhydryläther-naphthalin-1.5-disulfonat erhalten. Schmp. 194—195° (Zers.) (aus Methanol/Äther).



Δ^6 -Tropenyl-3 α -benzhydryläther (XI): 2,25 g IX, 4,5 ml Triäthylamin und 0,3 ml Diäthylanilin werden unter Stickstoff im Bombenrohr 2 Stdn. auf

125—130° erhitzt. Der Bombenrohrinhalt wird darauf stark abgekühlt und der dünnflüssige Anteil abdekantiert. Diese hellgelbe Lösung wird im Vak. eingengt, in 50 ml Chloroform aufgenommen und zweimal mit je 20 ml gesätt. Sodalösung gewaschen. Die Chloroformlösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Chloroform sowie das restliche Triäthylamin im Vak. entfernt.

XI läßt sich nur unter teilweiser Zersetzung destillieren. Sdp. 175—185°/0,05 Torr.

$C_{21}H_{23}NO$ (305,4) Ber. N 4,6 Gef. N 4,5

Scopin-benzhydriyläther (6.7 β -Epoxy-tropanyl-3 α -benzhydriyläther) (XII): Eine Lösung von 1,25 g XII in 20 ml Acetonitril werden unter Kühlung 420 mg Trifluoressigsäure zugegeben und dieses Gemisch anschließend unter Rühren bei max. 25° innert 30 Min. mit einer Lösung von Trifluorperessigsäure (hergestellt aus 1,56 g Trifluoressigsäureanhydrid und 0,22 g 90proz. Wasserstoffperoxyd) und Trifluoressigsäure in 10 ml Methylenchlorid versetzt. Man rührt darauf noch weitere 30 Min. bei Zimmertemperatur, extrahiert die Reaktionslösung mit insgesamt 100 ml Wasser, macht die wäßrige Lösung mit 30proz. Natronlauge alkalisch und extrahiert mit insgesamt 150 ml Chloroform. Die vereinigten Chloroform-extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Chloroform im Vak. entfernt. Aus dem öligen Rückstand wird mit der berechneten Menge methanol. Salzsäure das Hydrochlorid hergestellt, das nach Zugabe von wenig Äther auskristallisiert. Schmp. 212—214° (Zers.) (aus Methanol/Äther).

$C_{21}H_{23}NO_2 \cdot HCl$ (357,9) Ber. C 70,5 H 6,8 O 8,9 Cl 9,9
Gef. C 70,5 H 6,9 O 9,0 Cl 10,4

Beim Versetzen einer methanol. Lösung von XII mit der berechneten Menge Oxalsäure kristallisiert nach Zugabe von wenig Äther das saure Oxalat mit 1 Mol. Kristallmethanol.

$C_{21}H_{23}NO_2 \cdot C_2H_2O_4 \cdot CH_3OH$ (443,5) Ber. C 65,0 H 6,6 O 25,3 N 3,2
Gef. C 64,5 H 6,5 O 25,7 N 3,9

b) *N*-Äthyl-norscopin-benzhydriyläther (*N*-Äthyl-6.7 β -epoxy-nor-tropanyl-3 α -benzhydriyläther) (XIII)

N-Äthyl-6 β -hydroxy-nortropinon (II): 65 g 2.5-Dimethoxy-2.5-dihydro-furan werden in 1,25 l 3*n* HCl gelöst und 24 Stdn. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Darauf wird die dunkelbraun gewordene Lösung filtriert, mit 620 ml 6*n* Natronlauge neutralisiert und zu einer Lösung von 150 ml Aceton-dicarbonensäure, 82 g Äthylamin-hydrochlorid und 300 g Natriumacetat in 8,0 l Wasser gegeben. Man stellt den p_H mit konz. Salzsäure auf 4,0 ein und läßt die Mischung 48 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen, wobei alsbald CO₂-Entwicklung eintritt. Nach Ende der Reaktionszeit ist das p_H der Lösung auf etwa 5,0 gestiegen. Darauf wird die dunkelbraune Lösung mit 2,5 kg Kaliumcarbonat unter Rühren versetzt und anschließend mit insgesamt 4,0 l Chloroform im Extraktor (Vibromischer) extrahiert. Die vereinigten Chloroformauszüge werden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Chloroform im Vak. entfernt und der Rückstand bei 0,8 Torr destilliert, wobei II zwischen 100—112° als gelbliches Öl überdestilliert. Das Destillat wird aus Benzol/Petroläther umkristallisiert oder im Vak. sublimiert. Schmp. 94—96°.

$C_9H_{15}NO_2$ (169,2) Ber. C 63,9 H 8,9 O 18,9 N 8,3
Gef. C 63,9 H 8,7 O 19,1 N 8,4

Der Rückstand, nach Abdampfen des Chloroforms, kann auch direkt, ohne Destillation im Vak. aus Benzol/Petroläther zur Kristallisation gebracht werden. Schmp. 94—96°.

N-Äthyl-3 α .6 β -dihydroxy-nortropan: Eine Lösung von 1,0 g II in 10 ml absol. Methanol wird 8 Stdn. mit Raney-Nickel bei 45° und einem Anfangsdruck von 65 at hydriert. Man filtriert ab, dampft das Methanol im Vak. vollständig

ab und bringt den Rückstand aus Aceton zur Kristallisation. Ausb. quantitativ. Schmp. 123—125° (aus Aceton).

$C_9H_{17}NO_2$ (171,2) Ber. C 63,1 H 10,0 O 18,7 N 8,2
Gef. C 62,8 H 9,7 O 18,9 N 8,3

N-Äthyl-6 β -acetoxy-nortropinon: 5,0 g II werden in 30 ml absol. Pyridin und 20 ml Acetanhydrid gelöst und bei Zimmertemperatur 48 Stdn. stehen gelassen. Darauf wird die Lösung im Vak. eingengt, der Rückstand in 50 ml Chloroform aufgenommen und zweimal mit je 20 ml eisgekühlter, gesätt. Soda-lösung gewaschen. Die Chloroformlösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Chloroform im Vak. abgedampft, und der Rückstand im Hochvak. destilliert, wobei das *N*-Äthyl-6 β -acetoxy-nortropinon zwischen 120—123°/0,01 Torr überdestilliert. Ausb. 5,5 g. Zur Identifizierung wurde von einer Probe das Hydrobromid hergestellt. Schmp. 187—188° (Zers.) (aus Methanol/Äther).

$C_{11}H_{17}NO_3 \cdot HBr$ (292,2) Ber. C 45,2 H 6,2 O 16,4 N 4,8 Br 27,4
Gef. C 45,5 H 6,2 O 15,6 N 4,6 Br 27,2

N-Äthyl-6 β -acetoxy-nortropanol-(3 α) (V): Eine Lösung von 4,5 g *N*-Äthyl-6 β -acetoxy-nortropinon in 15 ml absol. Methanol wird 8 Stdn. mit Raney-Nickel im Autoklaven bei 45° und einem Anfangsdruck von 55 at hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, entfernt das Lösungsmittel im Vak. und destilliert den Rückstand im Hochvak., wobei V zwischen 124—128° bei 0,03 Torr übergeht.

$C_{11}H_{19}NO_3$ (213,3) Ber. N 6,6 Gef. N 6,5

N-Äthyl-6 β -acetoxy-nortropanyl-3 α -benzhydriläther (VIII): Einer Mischung von 3,2 g V und 0,8 g Natriumcarbonat läßt man bei 110° unter Rühren innert einer Stunde eine Lösung von 3,7 g Diphenylbrommethan in 6 ml absol. Benzol zutropfen und hält das Gemisch anschließend noch 4 Stdn. unter weiterem Rühren bei 125°. Nach Abkühlen versetzt man mit 50 ml Wasser und 50 ml Benzol, schüttelt durch, trennt die Benzolschicht ab und extrahiert den wäßrigen Anteil portionsweise mit weiteren 80 ml Benzol. Die vereinigten Benzol-auszüge werden sodann mit insgesamt 150 ml eisgekühlter 2*n* HCl extrahiert. Der salzsaure, wäßrige Extrakt wird mit 50 ml Äther gewaschen und unter starkem Kühlen mit 30proz. Natronlauge alkalisch gemacht. Man schüttelt mit insgesamt 200 ml Benzol aus, trocknet die vereinigten Benzol-auszüge über Magnesiumsulfat und dampft das Benzol im Vak. ab. Der Rückstand wird in 50 ml absol. Äther aufgenommen und trockener Bromwasserstoff eingeleitet (bis pH 3), wobei das Hydrobromid von VIII kristallin ausfällt. Man filtriert ab und kristallisiert aus Methanol/Äther um. Schmp. 186—189° (Zers.).

$C_{24}H_{29}NO_3 \cdot HBr$ (460,4) Ber. C 62,6 H 6,6 O 10,4 N 3,1 Br 17,3
Gef. C 62,8 H 6,5 O 10,6 N 3,3 Br 17,3

N-Äthyl-6 β -hydroxy-nortropanyl-3 α -benzhydriläther: 1,0 g VIII wird in 12 ml Äthanol und 10 ml 3*n* NaOH 2 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, wobei Lösung eintritt. Darauf wird das Äthanol im Vak. entfernt, der Rückstand mit 20 ml Wasser versetzt und mit insgesamt 100 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformauszüge werden mit 20 ml gesätt. Kochsalz-lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Chloroform im Vak. entfernt. Der Rückstand, der *N*-Äthyl-6 β -hydroxy-nortropanyl-3 α -benzhydriläther, wird aus Benzol/Petroläther umkristallisiert. Schmp. 129—131°.

$C_{22}H_{27}NO_2$ (337,4) Ber. C 78,3 H 8,1 O 9,5 N 4,2
Gef. C 78,9 H 8,3 O 9,8 N 4,6

N-Äthyl-6 β -mesyloxy-nortropanyl-3 α -benzhydriläther (X): 3,0 g *N*-Äthyl-6 β -hydroxy-nortropanyl-3 α -benzhydriläther werden in 9 ml Chloroform und 0,72 ml Pyridin gelöst. Man gibt 0,67 ml Methansulfochlorid zu, wobei leichte Erwärmung eintritt. Das Gemisch wird sodann 1 Stde. bei Zimmer-temperatur stehengelassen und anschließend unter Rückfluß 3 Stdn. in gelindem

Sieden gehalten. Nach Abkühlen wird mit 21 ml Chloroform versetzt und mit 40 ml 8proz. Sodalösung in 6 Portionen ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung wird sodann über Magnesiumsulfat getrocknet, das Chloroform im Vak. abgedampft und der Rückstand (4,4 g) an Aluminiumoxyd chromatographiert, wobei X mit einem Lösungsmittelgemisch von Benzol/Petroläther 1:1 eluiert wird. Zur Identifizierung wird das Naphthalin-1.5-disulfonat hergestellt: Schmp. 201—202° (Zers.) (aus Methanol/Äther).

$[2 \cdot C_{23}H_{29}NO_4S] \cdot C_{10}H_8O_6S_2$ (1119,4) Ber. C 60,1 H 5,9 O 20,0 N 2,5 S 11,5
Gef. C 59,8 H 6,1 O 20,2 N 3,2 S 11,3

N-Äthyl-norscopin-benzhydriäther (*N*-Äthyl-6.7β-epoxy-nortropanyl-3α-benzhydriäther) (XIII): 5,2 g X, 10,4 ml Triäthylamin und 3 Tropfen Diäthylanilin werden unter Stickstoff in einem Bombenrohr eingeschlossen und 2 Stdn. auf 125—130° erhitzt. Der Bombenrohrinhalt wird darauf stark abgekühlt und der dünnflüssige Anteil abdekantiert. Die hellgelbe Lösung wird im Vak. eingengt, in 50 ml Chloroform aufgenommen und mit 50 ml gesätt. Natriumcarbonatlösung gewaschen. Die Chloroformlösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Chloroform und das restliche Triäthylamin im Vak. entfernt. Der erhaltene *N*-Äthyl-*N*-nortropenyl-3α-benzhydriäther wird direkt weiter verarbeitet. Einer Lösung von 1,9 g dieser Verbindung in 20 ml Methylenchlorid werden unter Kühlung 610 mg Trifluoressigsäure zugegeben, und dieses Gemisch anschließend unter Rühren bei max. 25° innert 30 Min. mit einer Lösung von Trifluorperessigsäure (hergestellt aus 2,25 g Trifluoressigsäureanhydrid und 0,32 g 90proz. Wasserstoffperoxyd) in 10 ml Methylenchlorid versetzt. Man rührt darauf noch weitere 30 Min. bei Zimmertemperatur, extrahiert die Reaktionslösung mit insgesamt 100 ml Wasser, macht die wäßrige Lösung mit 30proz. Natronlauge alkalisch und extrahiert mit insgesamt 150 ml Chloroform. Die vereinigten Chloroformauszüge werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Chloroform im Vak. entfernt. Der ölige Rückstand wird an Aluminiumoxyd chromatographiert, wobei XIII mit einem Lösungsmittelgemisch von Benzol/Petroläther 1:4 eluiert wird.

Zur Identifizierung wird mit der berechneten Menge Naphthalin-disulfonsäure-(1.5) das *N*-Äthyl-norscopin-benzhydriäther-naphthalin-1.5-disulfonat hergestellt. Schmp. 234—236° (Zers.) (aus Methanol/Äther).

$[2 \cdot C_{22}H_{25}NO_2] \cdot C_{10}H_8O_6S_2$ (959,1) Ber. C 67,6 H 6,1 N 2,9 S 6,7
Gef. C 67,3 H 6,2 N 3,4 S 7,1

2. Partialsynthesen aus Scopin

a) Scopin-benzhydriäther (6.7β-Epoxy-tropanyl-3α-benzhydriäther) (XII)

Eine Lösung von 3 g Scopin (XVII) in 5 ml absol. Benzol wird mit Diphenyldiazomethan (hergestellt aus 7,5 g Benzophenonhydrazon und 8,5 g Quecksilber-(II)-oxyd) unter Rückfluß 3 Stdn. auf 80—85° erwärmt. Das abgekühlte Gemisch wird sodann mit 45 ml Benzol und 600 ml 0,5proz. wäßriger, eisgekühlter Salzsäure versetzt. Nach Durchschütteln wird die Benzolschicht abgetrennt und die wäßrige salzsaure Lösung anschließend noch mit 60 ml Benzol, dann mit insgesamt 120 ml Äther gewaschen. Hierauf macht man mit wäßriger 30proz. Natronlauge unter starkem Kühlen alkalisch und extrahiert mit insgesamt 500 ml Benzol. Die vereinigten Benzolextrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Benzol im Vak. abgedampft und aus dem öligen Rückstand, dem Scopin-benzhydriäther, mit methanol. Salzsäure unter Kühlung das Hydrochlorid hergestellt. Das Scopin-benzhydriäther-hydrochlorid wird aus Methanol unter Zusatz von Äther zur Kristallisation gebracht. Schmp. 212—214° (Zers.) (aus Methanol/Äther).

$C_{21}H_{25}NO_2 \cdot HCl$ (357,9) Ber. C 70,5 H 6,8 O 8,9 N 3,9 Cl 9,9
Gef. C 70,4 H 6,5 O 9,3 N 4,0 Cl 10,1

Scopin-benzhydriäther-brommethylat: Scopin-benzhydriäther (hergestellt aus 1 g Hydrochlorid nach den üblichen Methoden) wird in 3 ml Aceton

gelöst und mit 3 ml Methylbromid versetzt. Man läßt 15 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen, wobei sich nach einiger Zeit das Brommethylat kristallin auszuschleiden beginnt. Man filtriert ab und kristallisiert aus Methanol/Aceton/Äther um. Schmp. 214—215° (Zers.).

$C_{22}H_{26}NO_2$]Br (416,3) Ber. C 63,5 H 6,3 O 7,7 N 3,4 Br 19,2
Gef. C 63,6 H 6,3 O 7,6 N 3,6 Br 19,0

b) Scopin-[4-chlor-benzhydryläther] (6.7 β -Epoxy-tropanyl-3 α -4'-chlor-benzhydryläther) (XVIII)

Eine Lösung von 3,1 g XVII in 4 ml absol. Benzol wird mit 4-Chlor-diphenyldiazomethan (hergestellt aus 5,3 g 4-Chlor-benzophenonhydrazon und 4,4 g Quecksilber(II)-oxyd) unter Rückfluß 5½ Stdn. auf 95—100° erwärmt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird sodann mit 100 ml Benzol und 700 ml 1proz. eisgekühlter Salzsäure versetzt. Nach Durchschütteln wird die Benzolschicht abgetrennt, und die wäßrige, salzsaure Lösung anschließend noch mit insgesamt 300 ml Äther gewaschen. Hierauf macht man mit 30proz. Natronlauge unter starkem Kühlen alkalisch und extrahiert mit insgesamt 1000 ml Benzol. Die vereinigten Benzolextrakte werden über Magnesiumcarbonat getrocknet, das Benzol im Vak. abgedampft und der ölige Rückstand (1,3 g) an Aluminiumoxyd chromatographiert, wobei der Scopin-4-chlor-benzhydryläther mit einem Lösungsmittelgemisch von Benzol/Petroläther 1:1 eluiert wird.

Zur Herstellung des Hydrobromids wird in eine methanol. Lösung von XVIII unter starker Kühlung Bromwasserstoffgas eingeleitet. Nach Zugabe von wenig Äther und Stehenlassen im Eisschrank scheidet sich das Scopin-[4-chlor-benzhydryläther]-hydrobromid kristallin ab. Man filtriert ab und kristallisiert aus Methanol/Äther um. An der Luft nimmt das Hydrobromid 1 Mol. Kristallwasser auf.

$C_{21}H_{22}ClNO_2 \cdot HBr \cdot H_2O$ (454,8) Ber. C 55,5 H 5,5 O 10,6 N 3,1 Br 17,7 Cl 7,8
Gef. C 55,7 H 5,3 O 10,3 N 3,1 Br 18,0 Cl 7,8

Scopin-[4-chlor-benzhydryläther]-naphthalin-1.5-disulfonat:
Schmp. 229—231° (Zers.) (aus Methanol/Äther).

Zusammenfassung

Es werden Totalsynthesen von Scopin-benzhydryläther und *N*-Äthyl-norscopin-benzhydryläther, ausgehend von 6 β -Hydroxy-tropinon und *N*-Äthyl-6 β -hydroxy-nortropinon, sowie Partialsynthesen von Scopin-benzhydryläther und Scopin-[4-chlor-benzhydryläther], ausgehend von Scopin, beschrieben.

Summary

Total syntheses of scopine benzhydryl ether and *N*-ethylnorscopine benzhydryl ether, starting from 6 β -hydroxy-tropinon, and partial syntheses of scopine benzhydryl ether and scopine 4-chloro-benzhydryl ether, starting from scopine, are described.

Dr. J. Renz, Chemisch-Pharmazeutische Fabrik Sandoz AG, Basel, Schweiz.