

Woldemar Schneider, Bernd Lang und Friedrich Schumann

Beiträge zur Tropanchemie, 2. Mitt.

Nortropan-3 β -essigsäure, Tropachinuclidin und Dehydrotropachinuclidin

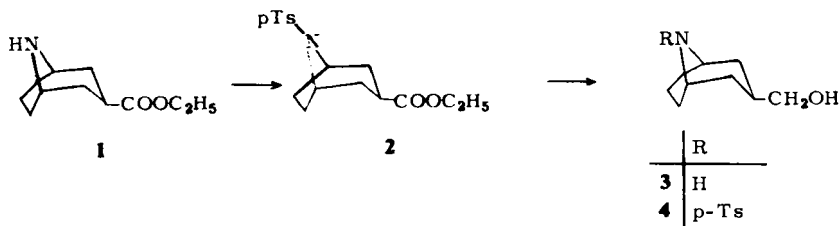
Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg i. Br.
(Eingegangen am 6. Juni 1975)

Um die intramolekulare N-Alkylierung bei der Synthese von 3 β -substituierten Tropanderivaten zu blockieren, wird das N-Atom des Tropansystems als p-Toluolsulfonamid geschützt. Die Kettenverlängerung in 3 β -Stellung zur Titelverbindung gelingt in durchweg guten bis sehr guten Ausbeuten. Die 3 β -Konfiguration wird durch Ringschluß zum tricyclischen Tropachinuclidin bewiesen. Die Eigenschaften des Dehydrotropachinuclidins werden beschrieben.

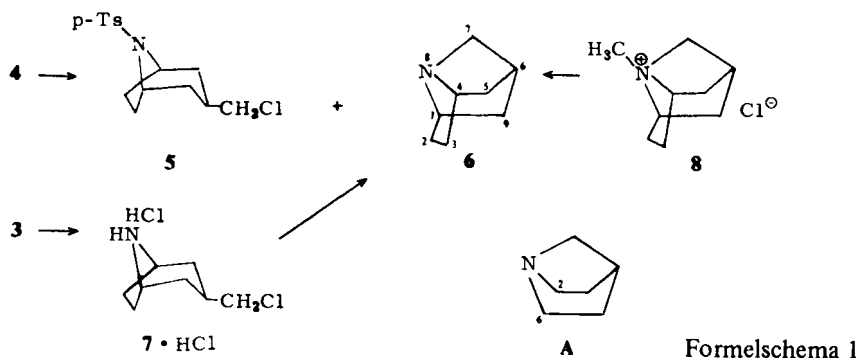
Nortropane-3 β -acetic Acid, Tropaquinuclidine and Dehydrotropaquinuclidine

To block intramolecular N-alkylation in synthesis of 3 β -substituted tropane derivatives p-toluenesulfonamide as protecting group is used. The synthesis of 3 β -tropane acetic acid and related compounds is described. β -Configuration is demonstrated by ring closure to the tricyclic tropaquinuclidine. The properties of dehydrotropaquinuclidine are discussed.

In der ersten Mitteilung dieser Reihe¹⁾ wurde über Synthesemöglichkeiten von 3 β -substituierten Tropanderivaten berichtet mit dem Ziel, eine rationelle Synthese von Nortropan-3 β -essigsäure-Derivaten, z. B. den Ester **11**, zu entwickeln. Aufbauend auf diesen Versuchen wurde, um Quartärsalzbildung durch intramolekulare N-Alkylierung¹⁾ auszuschließen, das N-Atom des Tropansystems durch Überführung in die p-Toluolsulfonamidgruppierung geschützt. Im folgenden wird über weitere 3 β -Tropanderivate berichtet, die zur Überbrückung des Tropansystems vom C-3 zum N-Atom geeignet sind (Formelschema 1).



1 W. Schneider, B. Lang und F. Schumann, Arch. Pharmaz. 308, 365 (1975).



Die Darstellung des Sulfonamids **2** aus dem Norester **1**¹⁾ in Benzol mit Pyridin als Protonenacceptor liefert **2** in nur ca. 50proz. Ausbeute. Mit dem stark basischen 1,4-Diazabicyclo [2.2.2]octan als Hilfsbase verläuft die Reaktion dagegen nahezu quantitativ (96 % d. Th.). Bei der Überführung von **2** in das 3 β -Hydroxymethylsulfonamid **4** durch Lithiumalanat hängt die Produktverteilung entscheidend von der Reaktionsführung ab. Reduktion mit einem geringen Überschuß an LiAlH₄ (THF, 1 Std.) liefert den gewünschten Alkohol **4** in 75proz. Ausbeute. Die Spaltung der S-N-Bindung in **2** läßt sich dabei nicht völlig unterdrücken, denn aus der Mutterlauge des kristallinen Alkohols **4** läßt sich der Aminoalkohol **3** in geringer Menge isolieren. **3** wird zum Hauptprodukt, wenn **2** mit einem großen Überschuß an LiAlH₄ (THF, 24 Std.) reduziert wird. Ähnliche Beobachtungen bei der reduktiven Spaltung der S-N-Bindung in Toluolsulfonamiden werden von anderen Autoren mitgeteilt^{2,3)}. Die Reaktion von **4** mit Thionylchlorid in Benzol führt zum 3 β -Chlormethyl-nortropan-p-toluolsulfonamid (**5**) in ca. 30proz. Ausbeute. Daneben entsteht das tricyclische tertiäre Amin **6**, wahrscheinlich über die intermediäre Bildung des O-Tosylats von **3**, das, wie bei der entsprechenden Tropanverbindung gezeigt wurde¹⁾, äußerst leicht cyclisiert. Beim Wechsel des Lösungsmittels (Pyridin anstelle von Benzol) wird die gewünschte Chlormethylverbindung **5** in 89proz. Ausbeute erhalten.

Gezielte Synthese des 8-Azatricyclo[4.2.1.0^{4,8}]nonan (**6**)

Die Bildung von **6** als Nebenprodukt bei der vorstehend beschriebenen Synthese liefert gleichzeitig einen Beweis für die 3 β -Konfiguration der Verbindungen **1** bis **5,6** kann einerseits als 6,8-überbrücktes Tropanderivat betrachtet werden, andererseits als 2,6-überbrücktes 1-Azabicyclo[2.2.1]heptan (**A**)⁴⁾. Zur Synthese von **6** wird **3**

2 P. Karrer und R. Erhardt, *Helv. chim. Acta* **34**, 2202 (1951).

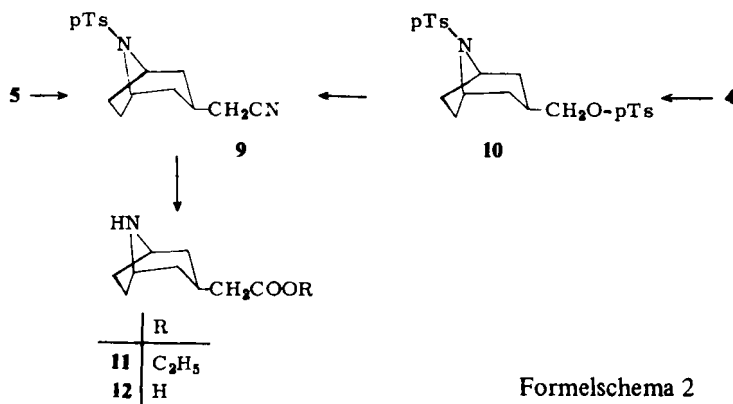
3 D. Klamann, *Mh. Chem.* **84**, 651 (1953).

4 V. Prelog und R. Cerkovnikov, *Liebigs Ann. Chem.* **525**, 292 (1936).

mit Thionylchlorid in Benzol in die 3 β -Chlormethyl-Verbindung 7 überführt, die als Hydrochlorid praktisch quantitativ anfällt. Erhitzen von 7 · HCl mit wäßrig-äthanolischer Ammoniaklösung liefert die tricyclische Base 6 in 81 proz. Ausbeute. Weiterhin wurde 6 durch Entmethylierung des Quartärsalzes 8¹⁾ (trockenes Erhitzen auf 300°)^{5,6,7)} erhalten. Mischschmp. der Pikrate von 6 ohne Depression.

Synthese von Nortropan-3 β -essigsäure (12)

Ausgehend von 5 wird der Äthylester der Nortropan-3 β -essigsäure (11) in zwei Stufen erhalten (Formelschema 2).



Formelschema 2

Zur Überführung von 5 in die 3 β -Cyanmethylverbindung 9 mit Natriumcyanid eignet sich am besten DMSO als Solvens, wobei die Reaktionszeit kurz (1 Std.) gehalten werden kann⁸⁾, während in wäßrig-äthanolischer Lösung oder in Diäthylenglykol keine bzw. nur unvollständige Reaktion zu 9 unter Bildung von Nebenprodukten⁹⁾ eintritt. Der zweite Weg zu 9, ausgehend von dem 3 β -Hydroxymethyl-derivat 4, liefert zwar in der ersten Stufe die Di-p-toluolsulfonylverbindung 10 in 75 proz. Ausbeute. Dagegen gelingt die Reaktion von 10 zu 9 nur unbefriedigend. Zur Überführung von 9 in die gewünschten 3 β -Essigsäurederivate 11 bzw. 12 scheidet die reduktive Spaltung der S-N-Bindung in 9 ebenso aus wie die teils reduktiv, teils hydrolytisch ablaufende Spaltung mit Bromwasserstoff oder Eisessig/Phenol. Glatt hingegen verläuft die Enttosylierung und Hydrolyse der Nitrilgruppe mit konz. Salzsäure, wobei die Aminosäure 12 als Hydrochlorid anfällt. Zur Abtrennung der Nebenprodukte (p-Toluolsulfonsäure, anorganische Salze) wird der Äthylester

5 N.D.V. Wilson und J.A. Joule, *Tetrahedron* (London) **24**, 5493 (1968).

6 V. Simanek und A. Klasek, *Tetrahedron Letters* (London) **1969**, 3039.

7 E.L. May und J.G. Murphy, *J. org. Chemistry* **20**, 257 (1955).

8 L. Friedman und H. Shechter, *J. org. Chemistry* **25**, 877 (1960).

9 D.T. Mowry, *Chem. Reviews* **42**, 189 (1948).

10 W. Schneider und F. Schumann, *Tetrahedron Letters* (London) 1966, 1583.

Der Nortropan-3 β -carbonsäureester **1**¹¹⁾ wird mit Glykolsäureäthylestertosylat¹¹⁾ zum Diester **16** alkyliert, der durch *Dieckmann*-Ringschluß wie bei anderen Chinuclidon-(3)-Synthesen^{12,13,14,15)} mit Kaliumäthylat in siedendem Toluol das tricyclische Keton **17** (Tropachinuclidinon-(7)) in 64proz. Ausbeute liefert. Die Reaktion verläuft über den nicht isolierten tricyclischen enolisierten β -Ketoester (violettrote Färbung mit Eisen(III)-chloridlösung) als Zwischenstufe. **17**, frisch destilliert ein farbloses Öl, zeigt im IR eine scharfe Carbonylbande bei 1745/cm, liefert kristalline Salze und reagiert glatt zum Oxim. Natriumboratanatreduktion von **17** führt zum korrespondierenden Tropachinuclidinol-(7) (**18**) mit Schmp. 140°. Der Alkohol läßt sich ähnlich den Carbinolen der Tropanreihe leicht sublimieren. Das Acetylderivat **19** kristallisiert als Pikrat und Citrat. 3-Acyloxychinuclidine besitzen therapeutisch verwertbare Eigenschaften^{16,17)}. Ein Screening des Citrats von **19** ergab Hinweise auf parasympathomimetische Wirkung. Synthese und Pharmakologie anderer aus **18** erhältlicher Ester und Derivate bedürfen noch der Bearbeitung.

Dehydrotropachinuclidin (21)

Im Rahmen unserer Untersuchungen über verbrückte Azabicyclen¹⁸⁾ mit sterischer Mesomeriebehinderung interessierten die Eigenschaften von Enaminen vom Typ des Dehydrotropachinuclidins (**21**)*, das im Vergleich mit Dehydrochinuclidinen^{19,20,21)} zusätzlich mit einem C₂-Glied verbrückt ist. Azabicyclo [2.2.2] octane mit Stickstoff als Brückenkopfatom und α -Aminocarbinolstruktur²²⁾ legen einen Vergleich mit der Struktur der Indolalkaloide vom Ajmalin-Typ nahe (Formelschema 5).

11 G. Fodor, K. Koczka und J. Lestyán, *J. chem. Soc. (London)* 1956, 1411.

12 L.H. Sternbach und S. Kaiser, *J. Amer. chem. Soc.* 74, 2215 (1952).

13 E.E. Mikhлина und M.V. Rubtsov, *J. allg. Chem. (russ.)* 29, 118 (1959) (engl. transl. 29, 123 (1959); *C.A.* 53, 21953 (1959).

14 E.E. Mikhлина, V.Ya. Vorobjeva und M.V. Rubtsov, *J. allg. Chem. (russ.)* 33, 3852 (1963) (engl. transl. 33, 3791 (1963).

15 H.U. Daeniker und C.A. Grob, *Org. Syntheses* 44, 86 (1964).

16 M.D. Mashkovsky, M.V. Rubtsov, E.E. Mikhлина, K.A. Zaitseva und N.A. Komarova, *Pat. USSR* 140166 vom 17.11.1962; *C.A.* 1965, 2-1838, S. 577.

17 M.D. Mashkovsky und L.N. Yakhontov in E. Jucker, *Fortschritte der Arzneimittelforschung* Bd. 13, S. 293; Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart 1969.

18 W. Schneider, *Pharm. Unserer Zeit* 1, 131 (1972).

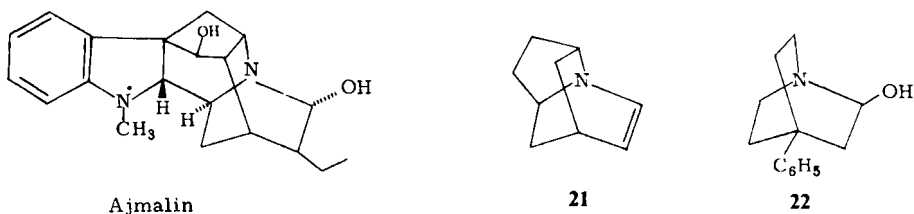
19 C.A. Grob, A. Kaiser und E. Renk, *Helv. chim. Acta* 40, 2170 (1957).

20 C.A. Grob und J. Zergenyi, *Helv. chim. Acta* 46, 2658 (1963).

21 C.A. Grob, A. Kaiser und E. Renk, *Chem. and Ind.* 1957, 598.

22 W. Schneider und H. Bochow, *Chem. Ber.* im Druck.

* Erstmals beschrieben in Dissertation F. Schumann, Karlsruhe 1967; Vortrag im Organ.-Pharmazcut. Kolloquium der Universität des Saarlandes, Saarbrücken 1973.



Formelschema 5

Das α -Aminocarbinolamin **22**²²⁾ ist eine äußerst stabile Verbindung; sie übersteht selbst mehrstündiges Erhitzen in konz. Mineralsäuren. Mit Säuren bildet **22** unter Protonierung am Stickstoff stabile Salze. **21**, das aus **20** durch Erhitzen mit Natriumäthylat¹⁹⁾ gewonnen wird, besitzt alle Eigenschaften der Dehydrochinclidine^{19,20,21)}. Die leicht flüchtige, ölige Base **21** mit intensivem, schwach campherartigem Geruch ist hydrolysestabil und wird wie auch **22** bei der Salzbildung am Stickstoff protoniert. Im IR-Spektrum von **21** (Film) tritt eine scharfe Bande für die C=C-Bindung bei 1613/cm auf (Bicyclo[2.2.2]octen absorbiert bei 1614/cm²³⁾). Das Hydrochlorid von **21** zeigt die Bande der C=C-Bindung um 23/cm verschoben bei 1590/cm (KBr). Dieser Befund steht im Einklang mit theoretischen Überlegungen²⁴⁾. Im UV-Spektrum (n-Hexan) zeigt **21** bis hinab zu 200 nm kein Absorptionsmaximum. Die Base **21** verhält sich also wie ein normales Olefin bzw. tertiäres Amin, eine Folge der aus sterischen Gründen fehlenden Wechselwirkung zwischen C=C-Bindung in α,β -Stellung und Aminstickstoffatom, oder anders ausgedrückt, infolge der eingeschränkten Überlappung der π -Orbitale der Doppelbindung mit dem freien Elektronenpaar des Stickstoffs. **21** läßt sich glatt am Platinkontakt zum gesättigten Tropachinuclidin **15** hydrieren, dessen Eigenschaften mit der über den Nortropan-3 β -essigsäureäthylester (**11**) hergestellten tricyclischen Base übereinstimmen.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Bereitstellung von Geräten, dem Fonds der Chemischen Industrie für die stete Unterstützung unserer Arbeiten.

Beschreibung der Versuche

IR-Spektren: Beckman IR 5A und Perkin-Elmer 125; Schmp.: Kofler Heiztischmikroskop unkorrt. DC: DC-Fertigplatten Al₂O₃ Typ E Merck; Laufmittel: Chloroform 50 ml, Äther 50 ml, Benzol 10 ml, Detektionsmittel: Jod.

²³ L.J. Bellamy, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution; Verlag Dietrich Steinkopf, Darmstadt 1955, S. 34.

²⁴ N.J. Leonard und V.W. Gash, J. Amer. chem. Soc. 76, 2781 (1954).

Nortropan-3 β -carbonsäureäthylester-p-toluolsulfonamid (2)

5,4 g (0,03 mol) Nortropan-3 β -carbonsäureäthylester (1)¹⁾ in 150 ml Benzol werden mit einer Lösung von 3,4 g (0,03 mol) 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan in 50 ml Benzol und einer Lösung von 6,7 g (0,035 mol) p-Toluolsulfochlorid in 100 ml Benzol versetzt. Nach 36 stdg. Rühren bei Raumtemp. wird vom ausgefallenen Niederschlag abfiltriert und dieser noch 2 mal mit heißem Benzol extrahiert. Die vereinigten Filtrate werden eingedampft. Der Rückstand wird mit 200 ml Äther kräftig geschüttelt und aus Essigester umkristallisiert. Ausb. 9,5 g (96 %); Schmp. 140°. C₁₇H₂₃NO₄S (337,4); Ber.: C 60,52 H 6,87 N 4,15; Gef.: C 60,65 H 6,87 N 4,21. IR (KBr) cm⁻¹: 1722 (Ester-CO); 1330 (SO₂ symm.); 1160 (SO₂ asymm.); DC: Rf 0,53

3 β -Hydroxymethyl-nortropan (3)

6,75 g (0,02 mol) 2 werden in 130 ml absol. Tetrahydrofuran mit 2 g (0,05 mol) Lithiumalanat 24 h unter Rückfluß erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung wird das erhaltene Öl i. Vak. destilliert. Ausb.: 2,5 g (89 %); Sdp._{0,15} 121°; IR (CCl₄) cm⁻¹: 3640 (OH frei); 3280 (NH assoz.); 3170 (OH assoz.).

Oxalat: Mit einer Lösung von wasserfreier Oxalsäure in absol. Aceton fällt aus einer Lösung von 3 in absol. Aceton das Salz aus.

Schmp. 180–182° (Äthanol/Äther). C₈H₁₅NO·C₂H₂O₄ (231,3); Ber.: C 51,93 H 7,14 N 6,06; Gef.: C 52,07 H 7,39 N 6,11.

3 β -Hydroxymethyl-nortropan-p-toluolsulfonamid (4)

33,7 g (0,1 mol) 2 werden in 600 ml absol. THF mit 2,3 g (0,06 mol) Lithiumalanat 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Aufarbeitung wird der anfallende Rückstand aus Essigester umkristallisiert, Ausb. 22 g (75 %); Schmp. 125°. C₁₅H₂₁NO₃S (295,4); Ber.: C 60,99; H 7,17; N 4,74 Gef.: C 60,90 H 7,11 N 4,81 DC: Rf 0,19.

Aus der Mutterlauge von 4 wird ein Oxalat mit Schmp. 180–183° erhalten. Mischschmp. mit dem Oxalat von 3 ohne Depression.

3 β -Chlormethyl-nortropan-p-toluolsulfonamid (5) und 8-Aza-tricyclo[4.2.1.0^{4,8}]nonan (6)

a) 14,8 g (0,05 mol) 4 werden in 20 ml Pyridin gelöst und unter kräftigem Rühren und Eiskühlung langsam mit 11,9 g (0,1 mol) Thionylchlorid versetzt. Die Mischung wird 1 h bei 4–10° und anschließend 12 h bei 80° gerührt. Unter Eiskühlung wird mit 100 ml Wasser zer-setzt und 5 mal mit Benzol ausgeschüttelt. Nach dem Waschen der Benzolphasen mit 10proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser wird über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. verbleibt ein Rückstand, der aus Essigester umkristallisiert wird. Ausb. 14 g (89 %); Schmp. 136–139°. C₁₅H₂₀ClNO₂S (313,8); Ber.: C 57,42 H 6,42 N 4,46; Gef.: C 57,32 H 6,38 N 4,54; DC: Rf 0,58.

b) Wird die Reaktion von 4 mit Thionylchlorid in Benzol durchgeführt, so verbleibt nach Abdestillieren von überschüssigem Thionylchlorid und des Lösungsmittels ein kristalliner Rückstand, der sich nur teilweise in Essigester löst. Der lösliche Anteil liefert nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Essigester 5 in ca. 30proz. Ausb. Schmp. 136–139°. Der in Essigester unlösliche Anteil löst sich leicht in Äthanol. Mit äthanolischer Pikrinsäurelösung fällt das Pikrat von 6 aus. Schmp. 320–325° (Isopropanol). C₈H₁₃N·C₆H₃N₃O₇ (352,3); Ber.: C 47,73 H 4,58 N 15,86; Gef.: C 47,48 H 4,71 N 15,77.

3 β -Chlormethyl-nortropan-hydrochlorid (7·HCl)

4,2 g (0,03 mol) 3 werden in 30 ml absol. Benzol gelöst und unter Rühren tropfenweise mit 7,2 g (0,06 mol) Thionylchlorid versetzt. Nach 4 stdg. Erhitzen unter Rückfluß werden überschüssiges Thionylchlorid und Lösungsmittel abdestilliert. Es verbleibt ein hochviskoses Öl. Ausb. quantitativ.

Pikrat von 7: 0,5 g des Öls werden in wenig Wasser gelöst und mit wässriger Pikrinsäurelösung versetzt. Das ausfallende Pikrat wird aus Isopropanol umkristallisiert. Schmp. 180–183°. $C_8H_{14}ClN \cdot C_6H_3N_3O_7$ (388,8); Ber.: C 43,25 H 4,41 N 14,41; Gef.: C 43,34 H 4,52 N 14,36.

8-Aza-tricyclo[4.2.1.0^{4,8}]nonan (6)

a) 3,9 g (0,02 mol) 7·HCl (Rohprodukt) werden in einer Mischung aus 10 ml 10proz. Ammoniak und 20 ml Äthanol 2 h unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird mit Salzsäure angesäuert und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in wenig Eiswasser aufgenommen, die Lösung mit 25proz. Natronlauge alkalisch gestellt und mit Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel abdestilliert. Die zurückbleibende Flüssigkeit wird i. Vak. destilliert. Ausb. 2,0 g (81 %); Sdp.₆₀ 65°.

Pikrat: Mit äthanolischer Pikrinsäurelösung wird aus einer Lösung von 6 in Äther ein Pikrat erhalten, das nach Umkristallisieren aus Isopropanol bei 320–325° schmilzt. Mischschmp. mit dem Pikrat der aus 4 als Nebenprodukt erhaltenen Base ohne Depression.

b) 500 mg 8-Methyl-8-azonia-tricyclo[4.2.1.0^{4,8}]nonanchlorid (8)¹⁾ werden in einem Fraktionierkolbchen im Graphitbad auf 300° trocken erhitzt. Das Destillat bildet mit äthanolischer Pikrinsäurelösung ein Pikrat, das mit dem nach a) gewonnenen identisch ist.

3β-Cyanmethyl-nortropan-p-toluolsulfonamid (9)

5,0 g (0,016 mol) 5 werden portionsweise zu einer auf 90° erwärmten Lösung von 1,5 g (0,03 mol) Natriumcyanid in 30 ml Dimethylsulfoxid gegeben. Die Mischung wird 1 h bei 90° und anschließend 1 h bei 130° gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird mit 100 ml Wasser zersetzt und mit Benzol ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Abdestillieren wird der Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Ausb. 4,5 g (93 %); Schmp. 138–140°. $C_{16}H_{20}N_2O_2S$ (304,4); Ber.: C 63,14 H 6,62 N 9,20; Gef.: C 63,37 H 6,45 N 9,09. IR (KBr) cm^{-1} : 2240 (CN); DC: Rf 0,4.

3β-p-Toluolsulfonyloxymethyl-nortropan-p-toluolsulfonamid (10)

5,9 g (0,02 mol) 4 werden in 100 ml Benzol gelöst und mit 3,8 g (0,02 mol) p-Toluolsulfochlorid und 1,6 g (0,02 mol) Pyridin versetzt. Die Mischung wird 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abfiltrieren vom ausgefallenen Pyridinhydrochlorid wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Ausb. 6,7 g (75 %); Schmp. 123–125°. $C_{22}H_{27}NO_5S_2$ (449,6); Ber.: C 58,77 H 6,05 N 3,11; Gef.: C 58,70 H 6,01 N 3,20; DC: Rf 0,7.

Nortropan-3β-essigsäureäthylester (11)

6,1 g (0,02 mol) 9 werden in 100 ml konz. Salzsäure suspendiert und 48 h unter Rückfluß erhitzt. Die klare Lösung wird i. Vak. eingeengt, der Rückstand i. Vak. getrocknet und mit 300 ml absol. Äthanol extrahiert. Die äthanolische Lösung wird mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt und 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen, die Lösung mit 15proz. Natronlauge alkalisiert und mit Benzol ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird das Benzol abdestilliert und der Rückstand im Feinvak. destilliert. Ausb. 2,7 g (70 %); Sdp._{0,2} 86°. IR (CCl_4) cm^{-1} : 1735 (Ester-CO).

Pikrat: Aus einer äthanolischen Lösung von 11 mit äthanolischer Pikrinsäurelösung. Schmp. 150–152° (Äthanol/Äther). $C_{11}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (426,4); Ber.: C 47,78 H 5,20 N 13,14; Gef.: C 48,05 H 5,28 N 13,21.

Nortropan-3β-essigsäure-hydrochlorid (12·HCl)

5,9 g (0,03 mol) 11 werden in 100 ml 25proz. Salzsäure 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren wird der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert. Ausb. 5,5 g (90 %); Schmp. 230–235°. $C_9H_{16}NO_2Cl$ (205,7); Ber.: C 52,55 H 7,84 N 6,81; Gef.: C 52,55 H 7,83 N 6,78.

3 β -(2'-Hydroxyäthyl)-nortropan (13)

5,9 g (0,03 mol) 11 werden in 150 ml absol. THF gelöst und zu einer Suspension von 0,8 g (0,02 mol) LiAlH₄ in 50 ml absol. THF zugetropft. Nach 3 stdg. Erhitzen unter Rückfluß wird unter Eiskühlung mit 0,8 ml Wasser, 1,6 ml 15proz. Natronlauge und 3,2 ml Wasser zersetzt. Der körnige Niederschlag wird abfiltriert, 3 mal mit THF ausgekocht. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel abdestilliert. Das zurückbleibende hochviskose Öl wird i.Vak. destilliert. Das Destillat kristallisiert beim Stehen im Kühlschrank durch. Ausb. 3,7 g (80 %); Sdp._{0,2} 113–115°. IR (CCl₄) cm⁻¹: 3630 (OH frei), 3100–3400 (OH, NH assoz.). Pikrat: Aus einer äthanolischen Lösung von 13 mit äthanolischer Pikrinsäurelösung. Schmp. 205–208° (Isopropanol). C₉H₁₇NO · C₆H₃N₃O₇ (384,3); Ber.: C 46,90 H 5,25 N 14,58; Gef.: C 46,80 H 5,18 N 14,65.

3 β -(2'-Chloräthyl)-nortropan-hydrochlorid (14·HCl)

4,7 g (0,03 mol) 13 werden in 100 ml Benzol gelöst und tropfenweise mit 8 g Thionylchlorid versetzt. Nach 2 stdg. Erhitzen unter Rückfluß werden Lösungsmittel und überschüssiges Thionylchlorid abdestilliert. 14·HCl verbleibt als braunes viskoses Öl. Ausb. (Rohprodukt) quantitativ. Styphnat von 14: Aus einer äthanolischen Lösung von 14·HCl mit äthanolischer Styphninsäurelösung. Schmp. 186–188° (Isopropanol). C₉H₁₆NCl·C₆H₃N₃O₈ (418,8); Ber.: C 43,02 H 4,57 N 13,38; Gef.: C 42,97 H 4,56 N 13,34.

9-Aza-tricyclo[4.3.1.0^{4,9}]decan (Tropachinuclidin) (15)

a) 2,1 g (0,01 mol) 14 · HCl (Rohprodukt) werden in 0,5 N äthanol. KOH 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Ansäuern mit Salzsäure wird zur Trockne eingedampft, der Rückstand in wenig Eiswasser gelöst und mit 15proz. Natronlauge alkalisiert. Die Lösung wird mit Benzol ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel abdestilliert. Die zurückbleibende Flüssigkeit wird im Kugelrohr destilliert. Ausb. 1,0 g (73 %); Sdp.₁₅ 110–115° (Luftbad).

b) 2,4 g (7,0 mmol) 20·HCl werden, wie für 21 beschrieben, mit Natriumäthylat umgesetzt; es wird wie dort beschrieben aufgearbeitet und mit Wasserdampf destilliert. Das salzsaure Destillat wird i.Vak. eingedampft, der Rückstand in 50 ml Äthanol aufgenommen und mit 0,1 g Platindioxid bei Raumtemp. hydriert. Die Wasserstoffaufnahme ist nach ca. 30 min beendet. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen und mit 10 ml eiskalter 40proz. Natronlauge alkalisiert. Nach dem Ausschütteln mit Äther, Trocknen über Na₂SO₄ und Abziehen des Äthers verbleibt eine gelbliche Flüssigkeit. Ausb. 0,6 g (66 %).

Methojodid: Eine Lösung von 15 in absol. Äther wird tropfenweise mit Methyljodid versetzt. Schmp. > 350° (Zers.) C₉H₁₅N·CH₃J (279,2); Ber.: C 43,02 H 6,50 N 5,02 J 45,46; Gef.: C 42,96 H 6,47 N 5,01 C 42,94 H 6,86 N 4,81 J 45,58

Pikrat: Aus einer äthanolischen Lösung von 15 mit äthanolischer Pikrinsäurelösung. Schmp. 310–313° (Äthanol). C₉H₁₅N · C₆H₃N₃O₇ (366,3) Ber.: C 49,19 H 4,95 N 15,30; Gef.: C 49,15 H 5,06 N 15,19.

8-Äthoxycarbonylmethyl-nortropan-3 β -carbonsäureäthylester (16)

8,2 g (0,045 mol) 1¹⁾ werden mit 35,0 g (0,14 mol) Glykolsäureäthylestertosylat¹¹⁾ in 90 ml absol. Äthanol 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Äther digeriert. Der ätherunlösliche Rückstand wird mit 100 ml Eiswasser versetzt und nochmals mit 100 ml Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherauszüge werden 2 mal mit je 30 ml Eiswasser extrahiert. Die vereinigten wäßrigen Lösungen werden nach Zugabe von 20 ml eiskalter 30proz. Natronlauge sofort mit Äther extrahiert (Ätherextrakt I). Die ausgeätherte wäßrige Lösung, welche durch Verseifung gebildete Tropancarbonsäuren enthält,

wird mit konz. Salzsäure angesäuert und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit siedendem absol. Äthanol ausgezogen, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit 200 ml absol. Äthanol und 5 ml konz. Schwefelsäure 24 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen auf ca. 40 ml wird mit 100 ml Äther versetzt und bei -5° durch Zugabe von eiskalter 30proz. Natronlauge alkalisiert. Die Ätherphase wird abgetrennt, der Rückstand durch Zugabe von wenig Eiswasser zur klaren Lösung gebracht und mit Äther ausgeschüttelt (Ätherextrakt II). Die über Na_2SO_4 getrockneten, vereinigten Ätherextrakte I und II werden vom Lösungsmittel befreit. Das zurückbleibende gelbe Öl kann als Rohprodukt weiterverarbeitet werden. Zur Reinigung wird es i. Vak. destilliert. Ausb. 8,3 g (69 %); Sdp._{0,05} 126° , Sdp._{0,2} 144° . Oxalat: Aus äthanolischer Lösung mit ätherischer Lösung von wasserfreier Oxalsäure. Schmp. 157° (absol. Äthanol). $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_4 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ (359,4); Ber.: C 53,47 H 7,01 N 3,90; Gef.: C 53,41 H 7,00 N 3,78.

9-Aza-tricyclo[4.3.1.0^{4,9}]decanol-(7) (17)

4,0 g (ca. 0,1 g-Ät) klein geschnittenes Kalium werden in 50 ml absol. Toluol langsam unter Rühren mit 6 ml absol. Äthanol versetzt. Durch Erwärmen und weitere Zugabe von 2 ml absol. Äthanol wird alles Kalium in Lösung gebracht. Über eine kleine Kolonne wird überschüssiges Äthanol im Gemisch mit Toluol abdestilliert, bis reines Toluol (Sdp. $110-111^{\circ}$) übergeht. Das Flüssigkeitsvol. wird dabei durch Zutropfen von absol. Toluol im Reaktionskolben konstant gehalten. Hierzu wird eine Lösung von 8,3 g (0,031 mol) 16 in 50 ml absol. Toluol bei Siedetemp. innerhalb 1 h zugetropft. Nach weiterem 6stdg. Rückflußkochen wird die abgekühlte Mischung vorsichtig mit 100 ml 5 N HCl versetzt. Es wird noch 15 min gerührt und dann die Toluolphase abgetrennt. Diese wird 2 mal mit je 75 ml 5 N HCl ausgeschüttelt. Die vereinigten wäßrigen Lösungen – eine Probe gibt mit FeCl_3 -Lösung violettrote Färbung – werden 18 h unter Rückfluß gekocht; nach dieser Zeit verläuft die Enolreaktion mit FeCl_3 negativ. Nach Eindampfen i. Vak. zur Trockne wird der Rückstand in absol. Äthanol aufgenommen, von anorganischen Salzen abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird in 15 ml Wasser gelöst, mit 10 ml eiskalter 40proz. Kalilauge alkalisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 und Abziehen des Äthers verbleibt ein gelbes viskoses Öl, das nach Destillation i. Vak. farblos ist. Ausb. 3,0 g (64 %); Sdp._{0,05} 79° ; n_D^{25} 1,5117.

Hydroperchlorat: Aus ätherischer Lösung mit äthanolischer Perchlorsäurelösung. Schmp. $285-290^{\circ}$ (Zers.) (absol. Äthanol); IR (KBr) cm^{-1} : 1754 (CO). $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO} \cdot \text{HClO}_4$ (251,7); Ber.: C 42,94 H 5,61 N 5,57 Cl 14,09; Gef.: C 42,90 H 5,81 N 5,72 Cl 13,83.

Pikrat: Aus äthanol. Lösung mit äthanolischer Pikrinsäurelösung. Schmp. $240-242^{\circ}$ (Zers.) (Äthanol/Aceton). $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (380,3); Ber.: C 47,37 H 4,24 N 14,74; Gef.: C 47,23 H 4,06 N 14,62.

Oxim-Hydrochlorid: Durch 4stdg. Rückflußkochen in absol. Äthanol. Schmp. $228-229^{\circ}$ (Zers.) (absol. Äthanol). $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ (202,7); Ber.: C 53,33 H 7,46 N 13,82 Cl 17,49; Gef.: C 53,26 H 7,48 N 13,73 Cl 17,33.

9-Aza-tricyclo[4.3.1.0^{4,9}]decanol-(7) (18)

2,2 g (0,015 mol) 17 werden in 50 ml absol. Äthanol gelöst und mit 0,9 g (0,02 mol) Natriumboranat 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Aufarbeitung durch Ausschütteln mit Chloroform wird die anfallende schwach gelb gefärbte Substanz durch Sublimation i. Vak. zu weißen Kristallen gereinigt. Ausb. 2,0 g (90 %); Schmp. 140° . $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}$ (153,2); Ber.: C 70,56 H 9,87 N 9,15; Gef.: C 70,14 H 9,95 N 9,06.

Hydrochlorid: Aus äthanolischer Lösung mit ätherischer Chlorwasserstofflösung. Schmp. 305° (Zers.) (Isopropanol).

7-Acetoxy-9-aza-tricyclo[4.3.1.0^{4,9}]decan (19)

Durch 3stdg. Erhitzen von **18** mit Acetanhydrid auf dem Wasserbad. Nach dem Aufarbeiten durch Ätherextraktion gelbe ölige Flüssigkeit. Ausb. 95 %.

Pikrat: Aus äthanolischer Lösung mit äthanolischer Pikrinsäurelösung. Schmp. 184–187° (Zers.) (Äthanol/Aceton). $C_{11}H_{17}NO_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (424,4); Ber.: C 48,11 H 4,75 N 13,20; Gef.: C 48,03 H 4,78 N 13,23.

Citrat: Aus ätherischer Lösung mit ätherischer Lösung von wasserfreier Citronensäure. Schmp. 99° (Äthanol/Äther). $C_{11}H_{17}NO_2 \cdot C_6H_8O_7$ (387,4); Ber.: C 52,70 H 6,50 N 3,62; Gef.: C 52,51 H 6,44 N 3,72.

7-p-Toluolsulfonyloxy-9-aza-tricyclo[4.3.1.0^{4,9}]decanhydrochlorid (20 · HCl)

6,12 g (0,04 mol) **18** werden in 50 ml äthanol- und wasserfreiem Chloroform gelöst. Auf gleiche Weise werden 15,3 g (0,08 mol) Tosylchlorid in 50 ml Chloroform gelöst. Von beiden Lösungen werden, um letzte Spuren Feuchtigkeit zu entfernen, je etwa 12 ml abdestilliert. Beide auf 0° abgekühlte Lösungen werden vereinigt, 1 h bei Raumtemp. belassen und anschließend 18 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand in siedendem Benzol aufgenommen. Es wird abfiltriert und das Ungelöste mit siedendem Benzol ausgewaschen. Dieser ungelöste Rückstand (3,0 g) besteht aus **18** · HCl. Die vereinigten Benzolextrakte werden mit ätherischer Chlorwasserstofflösung angesäuert und zur Trockne gebracht. Der Rückstand wird mit 150 ml absol. Äther digeriert, wobei überschüssiges Tosylchlorid in Lösung geht. Der Ätherauszug wird verworfen. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 5 ml absol. Äthanol und 5 ml Essigester gelöst. Beim Abkühlen und Anreiben scheidet sich **20** · HCl feinkristallin ab. Aus der Mutterlauge wird auf gleiche Weise eine zweite Fraktion erhalten. Ausb. 2,6 g (31 % bezogen auf umgesetztes **18**); Schmp. 185°. $C_{16}H_{21}NO_3S \cdot HCl$ (343,9); Ber.: C 55,88 H 6,45 N 4,07 O 13,95 Cl 10,31; Gef.: C 55,73 H 6,42 N 3,94 O 13,73 Cl 10,23.

9-Aza-tricyclo[4.3.1.0^{4,9}]decen-(7) (21)

2,0 g (5,82 mmol) **20** · HCl werden unter Erwärmen in 20 ml absol. Äthanol gelöst und nach dem Erkalten zu einer Lösung von 0,7 g (0,03 g-At) Natrium in 15 ml absol. Äthanol unter Rühren zugetropft. Nach 20stdg. Erhitzen unter Rückfluß wird das Gemisch auf 0° abgekühlt und langsam mit 5 ml konz. Salzsäure versetzt. Nach Eindampfen zur Trockne wird der Rückstand in 20 ml Wasser aufgenommen, die Lösung mit 10 ml 40proz. Natronlauge alkalisiert und mit Wasserdampf destilliert. Die flüchtige Base wird in 75 ml 2 N HCl aufgenommen. Die salzsaure Lösung wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand in absol. Äthanol aufgenommen, das Lösungsmittel erneut abdestilliert. Diese Operation wird 2 mal wiederholt, zuletzt unter Zusatz von absol. Benzol. Nach mehrtägigem Stehen über P_2O_5 kristallisiert der Rückstand teilweise durch. Er wird mit wenig absol. Aceton verrieben. Nach dem Abfiltrieren wird **21** · HCl als weißes, feinkristallines Produkt erhalten, das an der Luft sofort zerfließt. IR (KBr) cm^{-1} : 1590 (C=C).

Pikrat: Das Acetonfiltrat wird eingeeengt, der Rückstand in wenig Äthanol gelöst und mit äthanolischer Pikrinsäurelösung versetzt. Schmp. 265–270° (Zers.) (Äthanol/Wasser). $C_9H_{13}N \cdot C_6H_3N_3O_7$ (364,3); Ber.: C 49,45 H 4,43 N 15,38; Gef.: C 49,43 H 4,42 N 15,61.

21 wird aus dem hygroskopischen Hydrochlorid oder dem Pikrat nach Alkalisieren und Ausschütteln mit Chloroform als leicht bewegliche, ölige Flüssigkeit mit intensivem, schwach campherartigen Amingeruch erhalten. IR (Film) cm^{-1} : 1613 (C=C).