

Zur Chemie von Tropan-Derivaten, II¹⁾

Oxydation von Tropan-Alkaloiden mit Kaliumpermanganat

von Gottfried Werner^{*)}, Roland Hackel²⁾, Nek Mohammad³⁾, Nikolaus Seiler und Karl-Heinz Störr

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

Eingegangen am 29. März 1967

Durch Einwirkung von KMnO_4 in wäßr. Acetonitril erhält man: 1) Aus (–)-Cocain 23% d. Th. Nor-(–)-cocain sowie geringe Mengen des isomeren *N*-Benzoyl-nor-(–)-ekgoninmethylesters; 2) aus (+)-Pseudococain 51% d. Th. Nor-(+)-pseudococain; 3) aus *O*-Benzoyl-(+)-pseudoekgoninpropylester 56% d. Th. *O*-Benzoyl-nor-(+)-pseudoekgoninpropylester (Norpsicain-neu); 4) aus Atropin 16% d. Th. α,β -Dihydroxy- α -phenyl-propionsäurepropylester (Atropin-7'-ol), der bei der Weiteroxydation Benzoesäure und CO_2 gibt (Noratropin ist nicht nachweisbar); Atropin-7'-ol-*N*-oxid (7% d. Th.) bildet sich aus dem Alkohol mit Peroxid-haltigem Äther; 5) aus Tropacocain 57% d. Th. Nortropacocain.

Oxydation von (–)-Cocain

Durch Oxydation von Ekgonin bzw. *O*-Benzoyl-ekgonin mit KMnO_4 in Na_2CO_3 -Lösung erhielt Einhorn^{4,5)} Norekgonin bzw. *O*-Benzoyl-norekgonin, das nach Veresterung mit Methanol nur öliges Norcocain gab. Kristallines Nor-(–)-cocain wurde von Schmidt und Werner⁶⁾ auf demselben Reaktionswege erhalten.

Die direkte Oxydation von Cocain zur Nor-Verbindung scheiterte bisher⁶⁾ an der Schwerlöslichkeit des Cocains in wäßrig-alkalischer Lösung. Diese Schwierigkeit konnten wir nun durch Verwendung von wäßrigem Acetonitril als nicht-oxydables Lösungsmittel sowohl für die Alkaloid-Base als auch für KMnO_4 umgehen. Hierzu wurde (–)-Cocain in Acetonitril gelöst, mit Wasser verdünnt und durch Zutropfen wäßriger KMnO_4 -Lösung oxydativ zu Nor-(–)-cocain (23% d. Th.) entalkyliert. Die Substanz stimmte im chromatographischen und elektrophoretischen Verhalten, im Schmelzpunkt und im IR-Spektrum mit der aus *O*-Benzoyl-nor-(–)-ekgonin durch Veresterung erhaltenen⁶⁾ überein.

*) Postanschrift: Frankfurt/Main-Niederrad, Deutschordenstr. 46.

1) I. Mitteilung: G. Werner und K.-H. Miltenberger, Liebigs Ann. Chem. 631, 163 (1960).

2) Aus der Dissertation R. Hackel, Univ. Gießen 1966.

3) Aus der Dissertation N. Mohammad, Univ. Gießen 1965.

4) A. Einhorn, Ber. dtsch. chem. Ges. 21, 3029, 3441 (1888).

5) A. Einhorn und A. Friedländer, Ber. dtsch. chem. Ges. 26, 1482 (1893).

6) H.-L. Schmidt und G. Werner, Liebigs Ann. Chem. 653, 184 (1962).

Als Nebenprodukt der Permanganatoxydation von (–)-Cocain entstand etwas *N-Benzoyl-nor-(–)-ekgoninmethylester*, ein Isomeres vom Norcocain, wie die Summenformel ergab. Die Schmelzpunkte und die Laufstrecken bei der elektrophoretischen und chromatographischen Prüfung beider Substanzen unterschieden sich. Das IR-Spektrum des Nebenprodukts zeigte bei 3500 cm^{-1} eine freie OH-Gruppe an. Die Annahme, daß analog zu der beim *O-Benzoyl-nor-(–)-ekgonin* gemachten Beobachtung⁷⁾ eine *Benzoyl-Wanderung* an den Stickstoff stattgefunden hat, wurde beim Vergleich mit synthetischem *N-Benzoyl-nor-(–)-ekgoninmethylester* bestätigt. Diesen erhielten wir durch Alkali-Behandlung⁷⁾ von *O-Benzoyl-nor-(–)-ekgonin* und Verestern der entstandenen *N-Benzoyl-Verbindung* mit Diazomethan.

Oxydation von (+)-Pseudococain und von *O-Benzoyl-(+)-pseudoekgoninpropylester*

(+)-Pseudococain wird durch KMnO_4 in Wasser/Acetonitril (2:1) zu *Nor-(+)-pseudococain* (51% d.Th.; Schmp. $91.5-92.5^\circ$) oxydiert. Entsprechend gibt *O-Benzoyl-(+)-pseudoekgoninpropylester* (Psicain-neu) 56% d.Th. an *O-Benzoyl-nor-(+)-pseudoekgoninpropylester* (Norpsicain-neu) vom Schmp. $106.5-107.5^\circ$.

Oxydation von Acetylatriopin

Schon Merling⁸⁾ sowie Willstätter⁹⁾ stellten Nortropin aus Tropin durch Oxydation mit KMnO_4 dar. Zur Gewinnung von Noratriopin haben Carr und Reynolds¹⁰⁾ pflanzliches Norhyoscyamin racemisiert, während Nádor und Gaal¹¹⁾ die Substanz auf folgendem Wege synthetisierten: Nortropin wurde mit Chlorkohlensäurebenzylester zum *N-Carbobenzyloxy-nortropin* umgesetzt und dieses mit Tropasäure zum *N-Carbobenzyloxy-noratriopin* verestert; die *N-Carbobenzyloxy-Gruppe* wurde dann durch katalytische Hydrierung mit Pd-Kohle abgespalten.

Um Noratriopin als Ausgangssubstanz für Synthesen seiner *N-Alkyl-Verbindungen* zu erhalten, lag es nahe, die oxydative Demethylierung mit KMnO_4 zu versuchen, die bereits die Darstellung von Norscopolamin aus Scopolamin¹²⁾ ermöglicht hatte. Vom Atropin sollte der Weg über Acetylatriopin und *O-Acetyl-noratriopin* zu Noratriopin führen. Die Oxydation von Acetylatriopin mit KMnO_4 ergab jedoch, anders als bei Scopolamin, Cocain, Pseudococain, Tropacocain und Psicain, keine Demethylierung. Vielmehr erhielt man bei pH 5–7 nach Zugabe von 2.4–3.0 mMol KMnO_4 zu 1 mMol Acetylatriopin in wäßriger Lösung Tropin und Benzoesäure¹³⁾. Papierchromatographisch konnte jedoch nachgewiesen werden, daß sich bei dieser

7) P. Findlay, J. Amer. chem. Soc. **76**, 2855 (1954).

8) G. Merling, Liebigs Ann. Chem. **216**, 340 (1883).

9) R. Willstätter, Ber. dtsch. chem. Ges. **29**, 1515 (1896).

10) F. H. Carr und W. C. Reynolds, J. chem. Soc. [London] **101**, 946 (1912).

11) K. Nádor und M. Gaal, Arzneimittel-Forsch. **12**, 968 (1962).

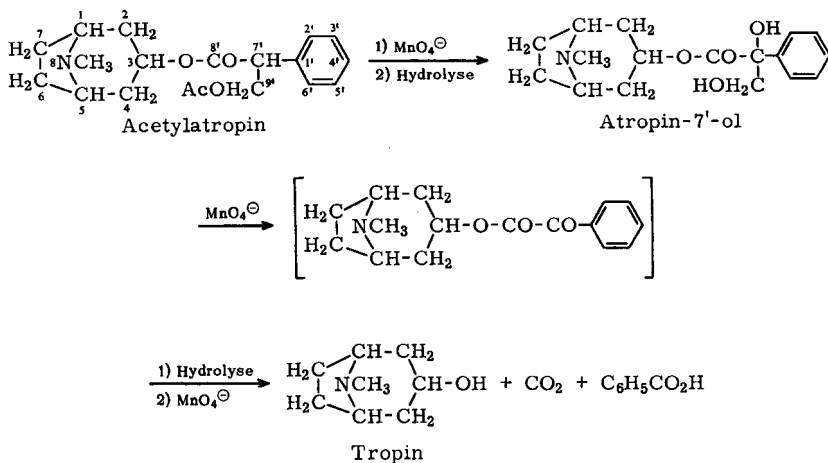
12) H.-L. Schmidt, G. Werner und G. Kumpe, Liebigs Ann. Chem. **688**, 228 (1965).

13) Merling⁸⁾ hatte Tropin mit KMnO_4 im Überschuß zu CO_2 und Oxalsäure oxydiert.

Oxydation zunächst eine Intermediär-Verbindung bildet, aus der erst bei Weiteroxydation Tropin und Benzoesäure entstehen. Noratropin oder Nortropin waren nicht nachzuweisen.

Für die Isolierung des Zwischenproduktes erwies es sich — nach Vorversuchen zur Erzielung einer optimalen Ausbeute — als zweckmäßig, in saurem Medium (pH 5–7) mit nur 1.15–1.35 mMol KMnO_4 je mMol Acetyl-atropin zu oxydieren. Nach fraktionierter Extraktion wurde das Pikrat gefällt und daraus die freie Base vom Schmp. 124–125° erhalten. Diese erwies sich als identisch mit einem von Jowett und Pyman¹⁴⁾ dargestellten, als „Atroglyceryl-tropein“ angesehenen Umsetzungsprodukt von α,β -Dihydroxy- α -phenyl-propionsäure mit Tropin in Gegenwart von HCl-Gas. Um die Konstitution der von uns isolierten Substanz weiter aufzuklären, haben wir deren Reaktion mit Bleitetraacetat auf dem Papierchromatogramm¹⁵⁾ untersucht und einen farblosen Fleck auf braunem Untergrund (α -Diol-Struktur) erhalten, während Atropin und Tropasäure nicht reagierten. Die Hydrolyse des Zwischenproduktes mit 0.1 *n* NaOH ergab Tropin (IR-identisch mit authent. Substanz) und α,β -Dihydroxy- α -phenyl-propionsäure vom Schmp. 148–149° (Lit.^{16,17)} 145 bis 147°). Es mußte also α,β -Dihydroxy- α -phenyl-propionsäuretropylester (Atropin-7'-ol) vorgelegen haben.

Die Oxydation von Acetyl-atropin mit KMnO_4 über das Intermediärprodukt Atropin-7'-ol (16% d. Th.) zu Tropin, Benzoesäure und CO_2 läßt sich somit folgendermaßen formulieren:



¹⁴⁾ H. A. D. Jowett und F. L. Pyman, J. chem. Soc. [London] **95**, 1020 (1909).

¹⁵⁾ I. M. Hais und K. Maček, Handbuch der Papierchromatographie, Bd. 1, S. 275 und 777, Gustav-Fischer-Verlag, Jena 1958.

¹⁶⁾ H. Kast, Liebigs Ann. Chem. **206**, 29 (1881).

¹⁷⁾ C. A. Kerr, J. chem. Soc. [London] **130**, 1943 (1927).

Atropin-7'-ol-*N*-oxid

Es ist bekannt¹⁸⁾, daß Alkaloide bei Einwirkung von Peroxid-haltigem Äther in Genalkaloide (Aminoxide) übergehen.

Bei der Oxydation von *O*-Acetyl-atropin mit KMnO_4 in äther. Lösung erhielten wir als Rohprodukt ein farbloses Öl, das zu einer plastischen Masse erstarrte. Es konnte nachgewiesen werden, daß die Substanz aus einem Gemisch von Atropin-7'-ol und Atropin-7'-ol-*N*-oxid (Schmp. 230–231°) bestand. Die Trennung gelang durch Extraktion mit Benzin, worin das in Nadeln kristallisierende Genalkaloid (5% d. Th.) unlöslich ist.

Das isolierte *N*-Oxid wurde unter den gleichen Bedingungen wie Atropin-7'-ol verseift. Als Spaltprodukte entstanden Tropin-*N*-oxid (Schmp. 257–258°, Zers.; IR-spektroskopisch identisch mit authent. Substanz) und α,β -Dihydroxy- α -phenylpropionsäure.

Oxydation von Tropacocain

Fodor und Nádor¹⁹⁾ synthetisierten Nortropacocain·HCl (Schmp. 212°) aus Nortropan-3 β -ol-carbamat und Benzoylchlorid. Wir erhielten aus Tropacocain-hydrochlorid mit KMnO_4 in wäßr. Lösung (pH 7.4) 57% d. Th. *Nortropacocain*·HCl vom Schmp. 235–240°. — Durch Hydrolyse mit 6*n* HCl ging dieses in das bei 200° sublimierende *Norpseudotropin*·HCl (66% d. Th.) über.

Beschreibung der Versuche

1) *Nor*-(–)-*cocain*. — Die Lösung von 3 g (–)-*Cocain* in 200 ccm Acetonitril wurde mit 400 ccm Wasser versetzt und mit 40 mg Na_2CO_3 auf pH 9.0 eingestellt. Dann ließ man 180 ccm 3-proz. wäßr. KMnO_4 -Lösung im Verlauf von 9 Stdn. unter Rühren bei Raumtemperatur zutropfen, wobei der pH-Wert auf 7.2 sank. Mit 50 ccm Äthanol reduzierte man restliches KMnO_4 , zentrifugierte das entstandene MnO_2 ab und wusch es mit wäßr. Äthanol. Die vereinigten Lösungen wurden durch Filtration über ein Membranfilter geklärt und i. Vak. bei 50° eingedampft. Die wäßr. Lösung (pH 7) des öligen Rückstands extrahierte man mit Äther, dampfte die mit Na_2SO_4 getrocknete äther. Phase ein und löste den hellgelben Rückstand (2.7 g) in 40 ccm siedendem Ligroin (90–100°). Von der beim Erkalten ausgefallenen, schmierigen hellgrauen Substanz (Reinigung nachstehend) wurde die klare Lösung abdekantiert und die Kristallisation durch Animpfen eingeleitet. Die erhaltenen Kristalle wurden 2 mal in gleicher Weise umkristallisiert und dann über CaCl_2 i. Vak. getrocknet. Ausbeute 650 mg (23%) *Nor*-(–)-*cocain*; Schmp. 80–82° (Lit.⁶⁾ 82°). — IR-Spektrum (CCl_4): NH-Valenzschwingung bei 2.98 μ .

¹⁸⁾ B. Samdahl und E. Hadler Vihovde, Medd. norsk. farmac. Selsk 21, 1 (1959) [C. 1960, 7936].

¹⁹⁾ G. Fodor und F. Nádor, J. chem. Soc. [London] 1953, 721.

N-Benzoyl-nor-(—)-ekgoninmethylester. — Das bei der Umkristallisation des rohen Nor-(—)-cocains voranstehend erhaltene hellgraue *Nebenprodukt* wurde in wenig Benzol aufgenommen und die Lösung bis zur Trübung mit Ligroin versetzt. Nach einigen Tagen kristallisierten farblose Nadeln von *N-Benzoyl-nor-(—)-ekgoninmethylester*, die noch 3 mal in gleicher Weise umkristallisiert und i. Vak. getrocknet wurden; Schmp. 142—144°. — *IR-Spektrum* (KBr): OH-Valenzschwingung bei 3500 cm⁻¹.

C₁₆H₁₉NO₄ (289.3) Ber. C 66.42 H 6.62 N 4.48 Gef. C 66.66 H 6.46 N 4.98

2) *Nor-(+)-pseudococain*. — 2 g (+)-*Pseudococain* (Merck) wurden in 100 ccm Acetonitril gelöst und mit 100 mg Na₂CO₃ in 200 ccm Wasser versetzt. Unter Rühren bei Raumtemperatur ließ man innerhalb von 3 Stdn. 80 ccm 3-proz. wäßr. KMnO₄-Lösung (1.15 Äquivv.) zutropfen und rührte weitere 3 Stdn., bis die violette Färbung verschwunden war. Nach Zugabe von wenig Aktivkohle ließ sich das entstandene MnO₂ gut filtrieren. Das Filtrat wurde mit 2*n* HCl angesäuert und eingedampft. Die wäßr. Lösung des krist. Rückstandes schüttelte man mehrmals mit Äther aus. (Der Äther-Extrakt enthielt im wesentlichen nur Ausgangsmaterial.) Die wäßr. saure Phase wurde mit 2*n* NaOH alkalisiert und erschöpfend ausgeäthert. Im Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel G, Benzol/Methanol = 9:1; Nachweis mit Jod) des Ätherextraktes war hauptsächlich Nor-(+)-pseudococain neben (+)-Pseudococain nachweisbar. Der mit Na₂SO₄ getrocknete und eingedampfte Ätherextrakt gab ein farbloses Öl, aus dem sich nach mehrmaligem Umlösen aus Ligroin (90—100°) und Waschen mit Petroläther farblose Kristalle von *Nor-(+)-pseudococain* ausschieden, die dünn-schichtchromatographisch einheitlich waren. Ausbeute 968 mg (51%); Schmp. 91.5—92.5°.

C₁₆H₁₉NO₄ (289.3) Ber. C 66.41 H 6.62 N 4.84 Gef. C 66.60 H 6.60 N 4.85

3) *O-Benzoyl-nor-(+)-pseudoeckgoninpropylester* (Norpsicain-neu). — 2 g *Psicain-neu* (Base; Merck) wurden in 100 ccm Acetonitril gelöst und mit 150 mg Na₂CO₃ in 200 ccm Wasser versetzt. Die Oxydation mit 80 ccm 3-proz. KMnO₄-Lösung erfolgte wie voranstehend beschrieben. Umkristallisation des Reaktionsproduktes aus Ligroin ergab farblose Nadeln vom Schmp. 106.5—107.5°; Ausbeute 1.071 g (56%).

C₁₈H₂₃NO₄ (317.4) Ber. C 68.11 H 7.30 N 4.42 Gef. C 68.40 H 7.29 N 4.41

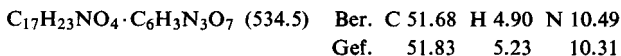
4) *Oxydation von Atropin*: a) *Acetyl-atropin*. — 868 mg (3 mMol) *Atropin* und 1.7 ccm *Acetanhydrid* wurden 1 Stde. bei 80—100° (Ölbad) gehalten. Restliches Anhydrid und entstandene Essigsäure wurden dann i. Vak. abgedampft. Die papierchromatographisch einheitliche Acetyl-Verbindung, ein gelbliches zähes Öl, wurde ohne weitere Reinigung der nachstehenden Oxydation unterworfen. — Reinigt man das Acetyl-atropin durch wiederholtes Abdampfen mit Benzol, dann löst sich die Acetyl-Verbindung nur schwer in Wasser. Nach Zugabe von einigen Tropfen 2*n* Essigsäure erhält man eine klare Lösung, die mit K₂CO₃ auf den für die Oxydation erforderlichen pH-Wert gebracht werden kann.

b) *Oxydation von Acetyl-atropin*: Die Lösung der *Acetyl-Verbindung* in 150 ccm Wasser (pH 5) wurde unter Rühren in Abständen von 20 Min. 3 mal mit je 6.4 ccm 3-proz. KMnO₄-Lösung versetzt. Es wurde noch 1 Stde. gerührt, dann vom MnO₂ abzentrifugiert und die klare Lösung bei verschiedenen pH-Werten fraktioniert mit Äther extrahiert: Bei pH 7 schüttelte man zunächst 12 mal mit je 30 ccm Äther aus, wobei jeweils 4 Fraktionen vereinigt

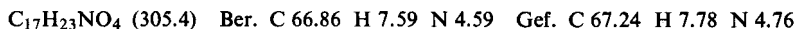
(Fraktion 1–4 = 7/1; Fraktion 5–8 = 7/2; Fraktion 9–12 = 7/3) und diese papierchromatographisch untersucht wurden. — Dann brachte man die Lösung durch Zugabe von K_2CO_3 auf pH 11 und extrahierte 13 mal mit je 30 ccm Äther. Die Fraktionen 1–5 (11/1), 6–10 (11/2) und 11–13 (11/3) wurden vereinigt und analog chromatographisch untersucht. — Nun stellte man auf pH 13 ein und schüttelte 5 mal mit je 30 ccm Äther aus, wonach mit dem Dragendorff-Reagens²⁰⁾ keine Färbung mehr erhalten wurde.

Die papierchromatographische Auftrennung der Ätherextrakte (Laufmittel: Butanol/Eisessig/Wasser = 4 : 1 : 5; Nachweis: Dragendorff-Reagens²⁰⁾) brachte folgendes Ergebnis: Frakt. 7/1 = Acetylatripin + Spuren Atropin-7'-ol; Frakt. 7/2 = Atropin-7'-ol + Spuren Acetylatripin; Frakt. 7/3 und Frakt. 11/1 = Atropin-7'-ol; Frakt. 11/2 und Frakt. 11/3 = Atropin-7'-ol + Spuren Tropin; Frakt. 13 = Tropin + Spuren Atropin-7'-ol. — Die einheitlichen Fraktionen 7/3 und 11/1 wurden vereinigt (I), ebenso die mit Acetylatripin bzw. Tropin vermischten Fraktionen 7/2, 11/2 und 11/3 (II). I und II wurden getrennt aufgearbeitet, wie nachstehend beschrieben ist.

α,β -Dihydroxy- α -phenyl-propionsäuretropylester (Atropin-7'-ol). — Der voranstehende Ätherextrakt I wurde i. Vak. auf 60 ccm eingeengt, wobei sich die äther. Lösung trübte. Durch Fällung mit äther. Pikrinsäure-Lösung erhielt man 328 mg zitronengelbes Pikrat vom Schmp. 175–177°. — Aus dem Ätherextrakt II wurden entsprechend 192 mg desselben Pikrates (Schmp. 174–175°) gewonnen. — Die beiden vereinigten Pikrate wurden zur Elementaranalyse 2 mal aus absol. Äthanol umkristallisiert, wobei gelbe, als Drusen erscheinende Nadeln des Atropin-7'-ol-pikrates vom Schmp. 178–179° anfielen, das in Wasser und 2*n* HCl sehr schwer löslich ist.



Zur Isolierung der freien Base wurde die Lösung von 450 mg Atropin-7'-ol-pikrat in 15 ccm Aceton mit Wasser auf 150 ccm verdünnt und mit 2*n* HCl auf pH 1 angesäuert. Dann extrahierte man so oft mit je 25 ccm Methyl-äthyl-keton, bis der Extrakt völlig farblos war. Die wäßr. Phase wurde mit K_2CO_3 auf pH 12 eingestellt, wobei sich zuvor gelöstes Methyl-äthyl-keton, das den größten Teil der zu isolierenden Base enthielt, als obere Phase abschied. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrig-alkalische Schicht noch 2 mal mit je 25 ccm Methyl-äthyl-keton ausgeschüttelt. Die Extrakte wurden mit der organischen Phase vereinigt, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der viskose Rückstand kristallisierte beim Anreiben in der Kälte. Nach dem Trocknen im Exsikkator lagen 220 mg gelbliche Substanz vom Schmp. 115–119° vor, die sich schwer in Benzin und Cyclohexan, dagegen gut in Benzol löste. Nach zweimaliger Umkristallisation aus Benzin (80–100°) wurden farblose Kristalle von Atropin-7'-ol erhalten. Schmp. 124–125°; Ausbeute 130 mg (14%, bez. auf Atropin). Berücksichtigt man, daß von 520 mg isoliertem Pikrat nur 450 mg zerlegt wurden, so beträgt die Gesamtausbeute 16% d. Th.



Isolierung von Tropin: Der Ätherextrakt von Fraktion 13 (s. o.) wurde auf ca. 30 ccm eingeengt, mit äther. Pikrinsäure-Lösung gefällt und der zitronengelbe Niederschlag (210 mg) aus

²⁰⁾ H. Thies und F. W. Reuter, Naturwissenschaften 41, 230 (1954).

Äthanol umkristallisiert. Man erhielt lange, gelbe Nadeln von *Tropin-pikrat*, das mit der authent. Substanz IR-spektroskopisch identisch war. *Tropin-pikrat* besitzt keinen scharfen Schmelzpunkt.

c) *Oxydation von Tropin zu Benzoesäure*: Die *Acetyl-Verbindung* aus 72 mg *Atropin* (vgl. S. 214) wurde in 12.5 ccm Wasser gelöst und mit 3.2 ccm 3-proz. $KMnO_4$ -Lösung oxydiert. Der pH-Wert änderte sich dabei von 5.0 auf 7.0. Entstandenes MnO_2 wurde abfiltriert, das Filtrat mit 2*n* HCl auf pH $\approx$ 1 angesäuert und 3mal mit je 8 ccm Benzol extrahiert. Die vereinigten benzol. Auszüge dampfte man in einem Sublimationskolben ein. Die zurückbleibende farblose Substanz sublimierte bei 80° (Wasserbad) i. Vak. innerhalb 2 Min. (Kühlfinger mit Aceton/ CO_2). Nach wiederholter Sublimation schmolz die entstandene Benzoesäure bei 119–121° (Mischprobe).

Verseifung von α,β -Dihydroxy- α -phenyl-propionsäuretropylester (Atropin-7'-ol): 125 mg (0.41 mMol) *Atropin-7'-ol* wurden mit 30 ccm 0.1*n* NaOH 1 Stde. bei 65° (Wasserbad) gehalten. Nach dem Erkalten wurde mit 6*n* HCl angesäuert (pH < 1) und 9mal mit je 15 ccm Äther extrahiert. Die vereinigten getrockneten Ätherextrakte ergaben nach dem Abdampfen des Äthers 60 mg (80%) farblose α,β -Dihydroxy- α -phenyl-propionsäure vom Schmp. 148–149°. Sie wurde noch 2mal aus Benzol umkristallisiert, wobei 47 mg verfilzte Nadeln vom gleichen Schmelzpunkt anfielen (Lit.¹⁶) Warzen vom Schmp. 146°, aus Wasser; Lit.¹⁷) farblose Kristalle vom Schmp. 145–147°, aus Essigester).

$C_9H_{10}O_4$ (182.2) Ber. C 59.34 H 5.53 Gef. C 59.80 H 5.64

Zur Isolierung des *Tropins* versetzte man die salzsaure Lösung bis zur Sättigung mit K_2CO_3 und extrahierte 5mal mit je 15 ccm Äther. Die vereinigten Extrakte wurden auf ca. 20 ccm eingeengt und mit äther. *Pikrinsäure*-Lösung gefällt. Das *Tropin-pikrat* kristallisierte aus Äthanol in gelben Nadeln. Ausbeute 90 mg (68%). Es erwies sich im IR-Spektrum mit authent. Substanz als identisch.

α,β -Dihydroxy- α -phenyl-propionsäuretropylester-N-oxid (Atropin-7'-ol-N-oxid). — Die *Acetyl-Verbindung* aus 4.34 g (15 mMol) *Atropin* (vgl. S. 214) wurde, wie S. 214 beschrieben, oxydiert und die wäßr. Lösung dann mit insgesamt 3.1 l Äther wie folgt fraktioniert extrahiert: 2mal mit je 100 ccm Äther bei pH 7.5; 18mal mit je 100 ccm Äther bei pH 11 und 11mal mit je 100 ccm Äther bei pH > 13. — Die Fraktionen 1–2 (Acetyl*atropin*), 6–20 (Atropin-7'-ol) und 23–31 (*Tropin*) waren papierchromatographisch einheitlich. Die Fraktionen 3–5 (Acetyl*atropin* + Atropin-7'-ol) und 21–22 (Atropin-7'-ol + *Tropin*) enthielten die angegebenen Mische.

Die *Fraktionen 6–20* wurden vereinigt und 3 Tage in äther. Lösung über Na_2SO_4 aufbewahrt. Während dieser Zeit bildete sich unter dem Einfluß des *Peroxid*-haltigen Äthers z. T. Atropin-7'-ol-N-oxid. — Nach dem Abdampfen des Äthers i. Vak. erhielt man ein farbloses zähes Öl, das zu einer amorphen plastischen Masse erstarrte. Man extrahierte diese 10mal mit je 50 ccm siedendem Benzin und engte die Extrakte auf 50 ccm ein. Danach kristallisierten 174 mg (aus den Mutterlaugen weitere 58 mg) *Atropin-7'-ol* vom Schmp. 122–124°; Ausbeute 232 mg (5%, bez. auf *Atropin*).

Der in Benzin unlösliche *Rückstand* wurde in wenig Äthanol aufgenommen. Erst nach tagelangem Aufbewahren bei 4° kristallisierten 350 mg (7%, bez. auf *Atropin*) *Atropin-7'-ol-N-oxid* als farblose Warzen (Schmp. 229–230°). Nach zweimaliger Kristallisation aus

Äthanol/Aceton wurden 255 mg (5%) verfilzte Nadeln vom Schmp. 230–231° erhalten. Die Substanz ist unlöslich in Benzin und Benzol, fast unlöslich in Aceton, sehr schwer löslich in CCl_4 , schwer löslich in Äthanol und gut löslich in Wasser.

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ (321.4) Ber. C 63.53 H 7.22 N 4.36 Gef. C 63.31 H 6.82 N 4.50

Verseifung von Atropin-7'-ol-N-oxid: 140 mg (0.44 mMol) *Atropin-7'-ol-N-oxid* wurden in 25 ccm 0.1 *n* NaOH gelöst und 45 Min. bei 65° (Wasserbad) gehalten. — Zur Isolierung der α,β -Dihydroxy- α -phenyl-propionsäure säuerte man die alkalische Lösung mit 6 *n* HCl an ($\text{pH} < 1$) und extrahierte 8 mal mit je 15 ccm Äther. Nach dem Trocknen der vereinigten Ätherextrakte mit Na_2SO_4 und dem Abdampfen des Äthers i. Vak. erhielt man 70 mg (84%) der freien Säure vom Schmp. 148–149°. Die Umkristallisation aus 70 ccm Benzol ergab 65 mg farblose, verfilzte Nadeln vom gleichen Schmelzpunkt (Mischprobe mit der aus Atropin-7'-ol, S. 216, isolierten Säure).

Zur Isolierung des *Tropin-N-oxids* wurde die wäßr. Lösung mit K_2CO_3 auf pH 11 eingestellt und i. Vak. eingedampft. Man erhielt einen farblosen Rückstand (vorwiegend KCl), der getrocknet, gepulvert und auf einer Fritte 5 mal mit je 5 ccm absol. Äthanol gewaschen wurde. Nach Abdampfen des Äthanol i. Vak. wurden 90 mg noch KCl-enthaltendes Rohprodukt gewonnen. Es wurde mit insgesamt 200 ccm Aceton, worin Tropin-N-oxid schwer, KCl jedoch unlöslich ist, extrahiert und das Filtrat bis zur beginnenden Trübung (auf ca. 30 ccm) eingengt. Danach kristallisierten 4 mg farbloses Tropin-N-oxid vom Schmp. 257 bis 258° (Zers.), das laut IR-Spektrum identisch mit der authent. Substanz war.

5) *Nortropacocain-hydrochlorid*. — Die Lösung von 17 g *Tropacocain-HCl* in 300 ccm Wasser wurde mit 2 *n* NaOH auf pH 7.4 eingestellt. Dann tropfte man unter Rühren 660 ccm 3-proz. wäßr. KMnO_4 -Lösung zu, wobei der pH-Wert mittels 4 *n* H_2SO_4 bei 7.5 gehalten wurde. Es wurde noch 1 Stde. gerührt und restliches KMnO_4 durch Kochen der Lösung zerstört. Das abfiltrierte MnO_2 wusch man gründlich mit 2 *n* HCl. Die vereinigten Filtrate engte man i. Vak. auf 200 ccm ein, sättigte mit Na_2CO_3 und schüttelte mit 1.5 l Äther aus. Die mit Na_2SO_4 getrocknete Ätherlösung engte man auf 200 ccm ein und leitete HCl-Gas bis zur Sättigung ein. Das ausgeschiedene Nortropacocain-HCl wurde mit Aceton gewaschen und unter Verwendung von Aktivkohle aus Äthanol/Aceton umkristallisiert. Ausbeute 9.2 g (57%); Schmp. 235–240°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ (267.8) Ber. C 62.79 H 6.77 N 5.23 Gef. C 62.56 H 6.58 N 5.34

Norpseudotropin-hydrochlorid. — 1 g *Nortropacocain-HCl* hydrolysierte man 1 Stde. mit 100 ccm 6 *n* HCl unter Rückfluß. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand zur Entfernung der Benzoesäure gründlich mit Benzol gewaschen und 2 mal mit Hilfe von Aktivkohle aus Äthanol/Essigester umkristallisiert. Ausbeute 0.4 g (66%) Norpseudotropin-HCl vom Subl.-P. 200° (Zers. ab 290°).

$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ (163.7) Ber. C 51.38 H 8.62 N 8.56 Gef. C 51.67 H 8.58 N 8.63

[69/67]