

2.4-Diamino-6-methyl-5-chlorphenyl-pyrimidin: Diese Verbindung ist analog wie oben aus α -Acetyl- α -*p*-chlorphenyl-acetonitril, Anilin und Guanidin synthetisiert worden; die physikalischen Eigenschaften stimmen auch hier mit der Literatur¹⁾ überein.

Die Umsetzung der entsprechenden Formylverbindung dagegen hat zu einer Verbindung mit einem Schmp. von 212° geführt, die mit 2.4-Diamino-5-chlorphenyl-pyrimidin (Schmp. 194–195°) nach der Orthoestermethode hergestellt, eine Schmelzpunkts-erniedrigung gegeben hat, so daß diese Verbindungen nicht identisch sein können, obgleich sie die gleiche Bruttoformel besitzen.

$C_{10}H_8N_4Cl$ (220.66) Ber. C 54.43 H 4.12 N 25.39 Gef. C 53.77 H 4.28 N 25.46

68. Karl Zeile und Alex Heusner: Darstellung von *cis*-6.7-Dimethoxy-tropinon und *d.l.cis*-6-Oxy-7-methoxy-tropinon

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

(Eingegangen am 25. Januar 1954)

Durch Methylierung von 2.5-Dimethoxy-3.4-dioxy-tetrahydrofuran wurden 2.3.4.5-Tetramethoxy-tetrahydrofuran und 2.3.5-Trimethoxy-4-oxy-tetrahydrofuran, die inneren Acetale des Mesoweinsäuredialdehyd-dimethyläthers und -monomethyläthers, erhalten. Kondensation dieser Aldehyde mit Methylamin und Acetondicarbonsäure nach dem Verfahren von Robinson-Schöpf führte zu den bisher noch nicht bekannten Tropanderivaten *cis*-6.7-Dimethoxy-tropinon und *d.l.cis*-6-Oxy-7-methoxy-tropinon.

Zum Aufbau des Tropangerüsts nach dem Reaktionsschema von Robinson aus einem C_4 -Dialdehyd, Methylamin und Acetondicarbonsäure sind bisher außer Succin-dialdehyd noch Äpfelsäure-dialdehyd^{1, 2)} und Mesoweinsäure-dialdehyd^{3, 1)} verwandt worden; die Reaktionsprodukte, Mono- und Dioxy-tropinon, waren die den Naturstoffen 6-Oxy-tropin und Teloidin entsprechenden 3-Oxoverbindungen. Die Verwendung andersartig substituierter Derivate des Succin-dialdehyds für eine derartige Synthese steht u.W. noch aus.

Nun haben A. Stoll und Mitarbeiter⁴⁾ soeben die Synthese einiger Alkyläther des Äpfelsäure-dialdehyds mitgeteilt, wobei die Schweizer Autoren beabsichtigen, mit Hilfe dieser Dialdehyde die entsprechend alkoxylierten Tropinone darzustellen. Diese Mitteilung veranlaßt uns, über die schon vor einiger Zeit durchgeführte Gewinnung der Methyläther des Mesoweinsäure-dialdehyds, und zwar über seinen Dimethyläther (*erythro*-Dimethoxy-succin-dialdehyd) und seinen Monomethyläther (*d.l.erythro*-Oxy-methoxy-succin-dialdehyd) zu berichten. Unter Verwendung dieser neuen Dialdehyde konnten wir die bisher noch nicht beschriebenen Tropanderivate *cis*-6.7-Dimethoxy-tropinon (Te-

¹⁾ J. C. Sheehan u. B. M. Bloom, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3825 [1952].

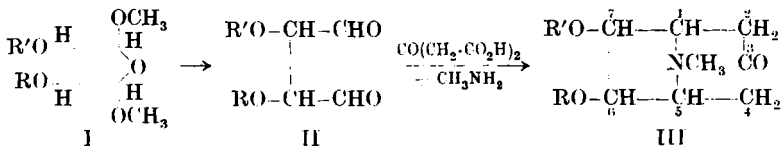
²⁾ A. Stoll, B. Becker u. E. Jucker, Helv. chim. Acta **35**, 1263 [1952].

³⁾ C. Schöpf u. W. Arnold, Liebigs Ann. Chem. **558**, 109 [1947].

⁴⁾ A. Stoll, A. Lindenmann u. E. Jucker, Helv. chim. Acta **36**, 1500 [1953].

loidinon-dimethyläther⁵⁾) (III, R = R' = CH₃) und *d.l.*-*cis*-6-Oxy-7-methoxy-tropinon⁶⁾) (Teloidinon-monomethyläther⁵⁾) (III, R = H, R' = CH₃) darstellen. Als Ausgangsmaterial zur Darstellung der benötigten Aldehyde diente 2.5-Dimethoxy-3.4-dioxy-tetrahydrofuran (I, R = R' = H).

Da die Gewinnung dieses inneren Acetals des Mesoweinsäure-dialdehyds inzwischen von anderer Seite veröffentlicht ist^{1, 7)}, beschreiben wir im Versuchsteil lediglich die Darstellung seines noch unbekanntem 3.4-Diacetats (I, R = R' = COCH₃), Schmp. 97–99°, das infolge seiner ausgezeichneten Kristallisationseigenschaften zur Isolierung und Charakterisierung der Dioxyverbindung besonders geeignet ist. Bemerkenswerterweise wird durch diese Veresterung die Acetalgruppierung derart stabilisiert, daß sie sich nicht mehr hydrolytisch spalten läßt. Erst nach alkalischer Verseifung der Acetoxygruppen ist eine Acetalspaltung möglich.



Durch Alkylierung von 2.5-Dimethoxy-3.4-dioxy-tetrahydrofuran mit der sechsfachen Menge an Dimethylsulfat wurde 2.3.4.5-Tetramethoxy-tetrahydrofuran (I, R = R' = CH₃) in 60–70-proz. Ausbeute erhalten. Diese Verbindung ließ sich glatt zum Dimethyläther des Mesoweinsäure-dialdehyds (II, R = R' = CH₃; Bisphenylhydrazon Schmp. 156°) hydrolysieren. Geschah dagegen die Methylierung mit der dreifachen Menge Dimethylsulfat, so gelangte man neben unverändertem Ausgangsmaterial zum 2.3.5-Trimethoxy-4-oxy-tetrahydrofuran (I, R = H, R' = CH₃). Auch dieses Acetal ließ sich zum entsprechenden Aldehyd, dem Monomethyläther des Weinsäure-dialdehyds (II, R = H, R' = CH₃) spalten; die Reindarstellung des Bisphenylhydrazons ist in diesem Fall nicht gelungen.

Aus den Methoxylwerten der Acetale ergibt sich, daß die Tetramethoxyverbindung geringe Mengen der Trimethoxyverbindung enthält und umgekehrt, ein Umstand, der aber für die Weiterverarbeitung der freien Aldehyde ohne Bedeutung ist.

Sowohl der Dimethyl- als auch der Monomethyläther des Mesoweinsäure-dialdehyds lassen sich ohne weiteres zum Aufbau des Tropangerüsts nach dem Verfahren von Robinson verwenden. Die Kondensation mit Acetondicarbonsäure und Methylamin erfolgt dabei zweckmäßig in der Nähe des Neutralpunktes unter den von C. Schöpf⁸⁾ angegebenen „zellmöglichen“ Bedingungen.

⁵⁾ Diese Bezeichnungen treffen unter der Voraussetzung zu, daß die Kondensationen der alkylierten Mesoweinsäure-dialdehyde den gleichen sterischen Verlauf wie diejenige des freien Dialdehyds^{1, 3)} nehmen. Vergl. auch A. Heusner, „Die Stereochemie der Tropanalkaloide“, *Angew. Chem.*, im Druck.

⁶⁾ Bei dieser Bezifferung ist willkürlich einer der beiden Antipoden ausgewählt worden. Der andere Antipode trägt die Hydroxylgruppe an C-7 und die Methoxylgruppe an C-6.

⁷⁾ A. Schmetterling, *Dissertat.*, Techn. Hochschule Darmstadt, 1952.

⁸⁾ Vergl. *Angew. Chem.* **50**, 779, 797 [1937].

Der Dimethoxyaldehyd (II, $R = R' = \text{CH}_3$) lieferte bei dieser Synthese das ölige *cis-6.7-Dimethoxy-tropinon* (III, $R = R' = \text{CH}_3$) in einer Ausbeute von 65%, der Analyse nach verunreinigt durch kleine Mengen des entsprechenden Monomethyläthers. Seine kristallisierten Derivate, ein Hydrochlorid vom Schmp. 198° (Zers.) und ein Pikrat vom Schmp. 199° (Zers.), ließen sich jedoch analysenrein gewinnen.

Gleichartige Kondensation des Monomethoxyaldehyds (II, $R = \text{H}$, $R' = \text{CH}_3$) ergab in einer Ausbeute von 30% das gut kristallisierte *cis-6-Oxy-7-methoxy-tropinon* (III, $R = \text{H}$, $R' = \text{CH}_3$) vom Schmp. $85-86^\circ$. Auch dieses neue Tropinonderivat wurde durch sein Hydrochlorid (Schmp. 194° , Zers.) und sein Pikrat (Schmp. 197° , Zers.) charakterisiert.

Die Gewinnung der beiden neuen Tropanderivate zeigt, daß es möglich ist, außer Äpfelsäure- und Mesoweinsäure-dialdehyd auch höher substituierte Derivate des Succin-dialdehyds zur Darstellung substituierter Tropinone zu verwenden.

Hrn. G. Donel, Hrn. L. Klug und Fr. E. Moissl danken wir für technische Mitarbeit.

Beschreibung der Versuche⁹⁾

2.5-Dimethoxy-3.4-diacetoxy-tetrahydrofuran (I, $R = R' = \text{COCH}_3$): 6.5 g 2.5-Dimethoxy-3.4-dioxy-tetrahydrofuran (I, $R = R' = \text{H}$)^{1, 7)} wurden mit 30 ccm trockenem Pyridin und 15 ccm Acetanhydrid 24 Stdn. bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend in Wasser gegossen, das kristallin ausfallende Diacetat (7.6 g = 77%) wurde nach zweimaligem Umkristallisieren aus verdünntem Methanol in großen gefiederten Platten bzw., bei langsamem Kristallisieren aus sehr verdünnter Lösung, in derben rhombischen Blöcken vom Schmp. $97-99^\circ$ (Sintern ab 93°) erhalten. Bei längerem Aufbewahren und bei zu häufigem Umkristallisieren sinkt der Schmelzpunkt.

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_7$ (248.2) Ber. C 48.38 H 6.50 CH_3O 25.00 Gef. C 48.61 H 6.65 CH_3O 24.48

Das Acetal ist gegenüber einer Säurehydrolyse so stabil, daß es sich aus verd. Salzsäure umkristallisieren läßt. Zur Gewinnung von Mesoweinsäure-dialdehyd (II, $R = R' = \text{H}$) wurden 5 g des Diacetats mit 25 ccm $2n\text{Na}_2\text{CO}_3$ 15 Min. zum gelinden Sieden erhitzt. Zu der nunmehr klaren alkalischen Lösung von 2.5-Dimethoxy-3.4-dioxy-tetrahydrofuran wurden 50 ccm $2n\text{HCl}$ gegeben, worauf die salzsaure Lösung weitere 15 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt wurde. Nach dem Abkühlen der Lösung und Versetzen mit Phenylhydrazin fielen 5.95 g, entspr. 99% Aldehyd (bezogen auf das Diacetat, des bekannten¹⁰⁾ Bisphenylhydrazons des Mesoweinsäure-dialdehyds aus.

2.3.4.5-Tetramethoxy-tetrahydrofuran (I, $R = R' = \text{CH}_3$): Zu einer Lösung von 32.8 g (0.2 Mol) 2.5-Dimethoxy-3.4-dioxy-tetrahydrofuran (I, $R = R' = \text{H}$)^{1, 7)} in 20 ccm Wasser ließ man bei $+70^\circ$ unter kräftigem Rühren 151 g (1.2 Mol) frisch destilliertes Dimethylsulfat und 30-proz. Natronlauge so zutropfen, daß sich das p_{H} der Lösung zwischen 7 und 8 hielt. Nachdem alles Dimethylsulfat zugegeben war, was etwa 1 Stde. erforderte, wurde noch 30 Min. auf 100° erhitzt, wobei man durch gelegentliche Zugabe von Natronlauge dafür sorgte, daß p_{H} 7 nicht unterschritten wurde. Nach dem Erkalten wurde mehrfach mit Chloroform ausgeschüttelt und der Chloroformextrakt mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand lieferte bei

⁹⁾ Alle Schmelzpunkte unkorrigiert. Mikroanalysen von A. Bernhardt, Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim (Ruhr), und W. Lüttgens, Organ.-chem. Institut der Universität Mainz.

¹⁰⁾ A. Wohl u. B. Mylo, Ber. dtsch. chem. Ges. 45, 322 [1912].

der Destillation i. Vak. 26.5 g (69%) 2.3.4.5-Tetramethoxy-tetrahydrofuran als blaßgelbes Öl vom Sdp.₁₆ 112–115°.

$C_8H_{16}O_5$ (192.2) Ber. C 49.99 H 8.39 CH_3O 64.58 Gef. C 49.10 H 8.15 CH_3O 59.22

Mesoweinsäuredialdehyd-dimethyläther (II, $R=R'=CH_3$): Zur Darstellung des freien Aldehyds wurde 1 g 2.3.4.5-Tetramethoxy-tetrahydrofuran mit 10 ccm $nHCl$ 10 Min. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Die Hydrolyselösung wurde durch Einwerfen einiger Eisstückchen abgekühlt und mit frisch destilliertem Phenylhydrazin versetzt. Der zunächst ausfallende rotviolette ölige Niederschlag wurde auf Zugabe von weiterem Phenylhydrazin gelb und erstarrte nach einigen Stunden. Nach dem Absaugen und Waschen mit verd. Salzsäure und Wasser wurden 1.7 g des rohen Bisphenylhydrazons vom Schmp. 124° erhalten; nach viermaligem Umkristallisieren aus Äthanol zitronengelbe¹¹⁾ prismatische Nadeln vom Schmp. 156°.

$C_{18}H_{22}O_2N_4$ (326.4) Ber. C 66.24 H 6.79 N 17.57 CH_3O 19.02
Gef. C 66.15 H 6.64 N 17.88 CH_3O 20.9

2.3.5-Trimethoxy-4-oxy-tetrahydrofuran (I, $R=H$, $R'=CH_3$): 32.8 g (0.2 Mol) 2.5-Dimethoxy-3.4-dioxy-tetrahydrofuran wurden mit 75.6 g (0.6 Mol) Dimethylsulfat in gleicher Weise, wie bei der Darstellung von 2.3.4.5-Tetramethoxy-tetrahydrofuran beschrieben, umgesetzt. Die Fraktionierung des Reaktionsproduktes lieferte 14.9 g (42%) rohes 2.3.5-Trimethoxy-4-oxy-tetrahydrofuran vom Sdp.₁₅ 121–165°; der Nachlauf (2 g) erwies sich als Ausgangsmaterial. Es wurde noch einmal destilliert und die Fraktion vom Sdp.₁₃ 100–112° (6.7 g) analysiert.

$C_7H_{14}O_5$ (178.2) Ber. C 47.11 H 7.92 CH_3O 49.90 Gef. C 47.18 H 7.86 CH_3O 52.34

Mesoweinsäuredialdehyd-monomethyläther (I, $R=H$, $R'=CH_3$): Zur Gewinnung des freien Aldehyds wurden 0.5 g 2.3.5-Trimethoxy-4-oxy-tetrahydrofuran mit 10 ccm $nHCl$ 15 Min. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit Phenylhydrazin versetzt, der ölige Niederschlag erstarrte nach mehrstündigem Aufbewahren bei +5°; Schmp. 70–92°. Versuche zur Umkristallisation des rohen Bisphenylhydrazons schlugen fehl.

cis-6.7-Dimethoxy-tropinon (III, $R=R'=CH_3$): Zu 625 ccm gesättigtem wäbr. Dinatriumphosphatpuffer wurden 11.5 g (0.17 Mol) Methylamin-Hydrochlorid und eine Lösung von acetondicarbonsaurem Natrium, hergestellt durch Neutralisation gegen Phenolphthalein einer eisgekühlten Lösung von 25 g (0.17 Mol) Acetondicarbonsäure in 100 ccm Wasser mit $2nNaOH$, gegeben. Ferner wurden 19.2 g (0.1 Mol) 2.3.4.5-Tetramethoxy-tetrahydrofuran (II, $R=R'=CH_3$) durch 15 Min. langes Erwärmen mit 125 ccm $nHCl$ auf dem siedenden Wasserbad hydrolysiert und die salzsaure Lösung des freien Dialdehyds nach dem Abkühlen zu der obigen Mischung hinzugefügt. Das Reaktionsgefäß wurde durch ein Gärrohr verschlossen, die Kohlensäureentwicklung setzte sofort ein. Nach 3 Tagen wurde die dunkelrote Lösung, deren p_H im Verlauf der Reaktion von 6.4 auf 6.6 gestiegen war, mit Pottasche gesättigt und 2 Tage lang kontinuierlich mit Äther extrahiert. Der nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers verbleibende Rückstand wurde i. Vak. fraktioniert destilliert und lieferte 13 g (65%) *cis*-6.7-Dimethoxy-tropinon als hellgelbes Öl vom Sdp.₁₈ 162–170°. Nach erneuter Destillation wurde die Fraktion vom Sdp.₁₃ 154–158° analysiert.

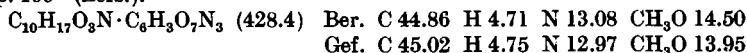
$C_{10}H_{17}O_3N$ (199.2) Ber. C 60.28 H 8.60 N 7.03 CH_3O 31.15
Gef. C 59.15 H 8.53 N 7.00 CH_3O 28.29

Hydrochlorid: Durch Einleiten von Chlorwasserstoff in eine absolut-äthanolische Lösung der Base; nach dreimaligem Umkristallisieren aus absol. Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 198° (Zers.).

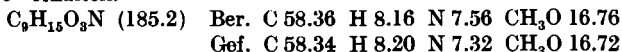
$C_{10}H_{17}O_3N \cdot HCl$ (235.7) Ber. C 50.95 H 7.70 N 5.94 Cl 15.04 CH_3O 26.3
Gef. C 51.01 H 7.40 N 6.21 Cl 15.03 CH_3O 26.6

¹¹⁾ Die gelbe Farbe ist vielleicht auf geringe Beimengungen peroxydischer Natur zurückzuführen; vergl. M. Busch u. W. Dietz, Ber. dtsh. chem. Ges. 47, 3277 [1914]. Zur Konstitution der Hydrazonperoxyde vergl. K. H. Pausacker, J. chem. Soc. (London) 1950, 3478; R. Criegee u. G. Lohaus, Chem. Ber. 84, 219 [1951].

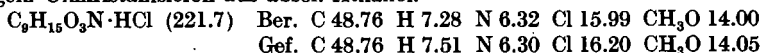
Pikrat: Durch Zugabe einer äther. Lösung der Base zu gesättigter äther. Pikrinsäurelösung; nach dreimaligem Umkristallisieren aus 96-proz. Äthanol gelbe Nadeln vom Schmp. 199° (Zers.).



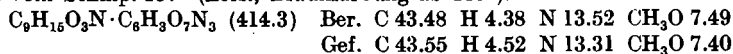
cis-6-Oxy-7-methoxy-tropinon (III, R=H, R'=CH₃): 5.4 g (0.03 Mol) 2.3.5-Trimethoxy-4-oxy-tetrahydrofuran (I, R=H, R'=CH₃) wurden durch Erwärmen mit 40 ccm *n* HCl hydrolysiert. Die salzsaure Lösung des freien Dialdehyds wurde mit Methylamin-Hydrochlorid (3.4 g, 0.05 Mol) und acetondicarbonsaurem Natrium (hergestellt durch Neutralisation einer Lösung von 7.3 g (0.05 Mol) Acetondicarbonsäure in 30 ccm Wasser mit 2 *n* NaOH) in 210 ccm gesättigtem wäßr. Dinatriumphosphatpuffer, so wie es bei der Darstellung des Dimethoxytropinons beschrieben ist, kondensiert. Die Aufarbeitung lieferte 4.4 g eines mit Kristallen durchsetzten braunen Öls, aus dem nach Anreiben mit Äther 1.7 g (30%) krist. *cis*-6-Oxy-7-methoxy-tropinon vom Schmp. 70–75° gewonnen wurden. Die Substanz wurde durch Sublimation i. Hochvak. bei 60° und durch Umkristallisieren aus Äther in farblosen Blöcken vom Schmp. 85–86° erhalten.



Hydrochlorid: Durch Eingießen einer konzentrierten absol.-äthanolischen Lösung der Base in ätherische Salzsäure; farblose Blättchen vom Schmp. 194° (Zers.) nach zweimaligem Umkristallisieren aus absol. Äthanol.



Pikrat: Aus wäßr. Lösung gefällt und zweimal aus Wasser umkristallisiert; gelbe Nadeln vom Schmp. 197° (Zers., Braunfärbung ab 180°).



69. Erich Lehmann und Bernhard Züge: Notiz über den β -Oxo- α . δ -dicyan-adipinsäure-äthylester

[Aus dem Chem. Institut der Landwirtschaftl. Fakultät der ehem. Friedrich-Wilhelms-Universität Berlin]

(Eingegangen am 17. November 1953)

Natrium-cyanessigsäure-äthylester und Chlor-acetylchlorid ließen sich zum Hydrat des β -Oxo- α . δ -dicyan-adipinsäure-äthylesters (I) umsetzen, aus dem der wasserfreie Ester durch Entwässerung mit Alkohol erhalten wurde. Es werden Nebenprodukte der Reaktion und Verseifungsprodukte beschrieben.

Bei der Darstellung des Chlor-acetyl-cyanessigsäure-äthylesters nach E. Benary¹⁾ läßt man auf 2 Moll. Natrium-cyanessigsäure-äthylester 1 Mol. Chlor-acetylchlorid einwirken. Der neu entstehende Ester ist ein so starkes Enol, daß er dem noch nicht umgesetzten zweiten Mol. des Natrium-cyanessigsäure-äthylesters das Metall wegnimmt, so daß die Hälfte des angewandten Cyanessigesters ungenutzt zurückgewonnen wird.

Es lag nahe zu untersuchen, ob die Reaktion sich nicht mit einem dritten Mol. Natrium in der Weise weiter treiben ließe, daß das zurückgebildete Mol.

¹⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 41, 2399 [1908].