

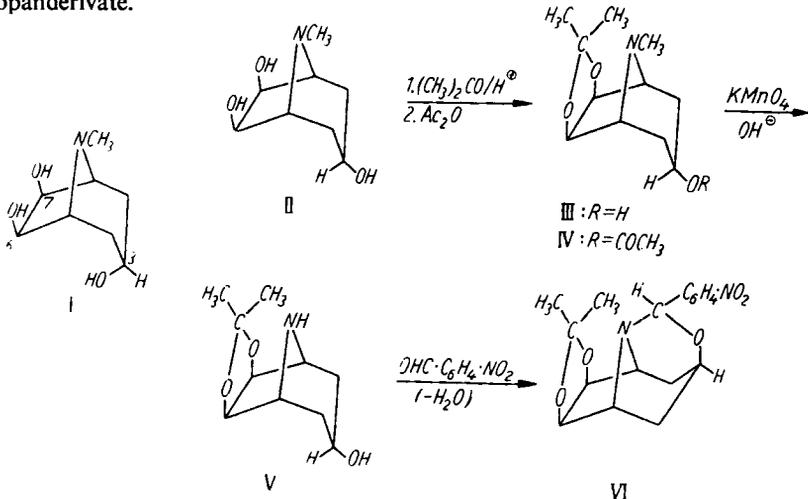
ALEX HEUSNER und KARL ZEILE

VERSUCHE ZUR STEREOCHEMIE DER IM PYRROLIDINRING
SUBSTITUIERTEN TROPANDERIVATEAus der Wissenschaftlichen Abteilung der Firma C. H. Boehringer Sohn,
Ingelheim a. Rh.

(Eingegangen am 4. Juni 1957)

Im Rahmen weiterer Versuche zur Stereochemie von Teloidinon und seinen Derivaten wurde das Alkaloid Meteloidin in Scopolin umgewandelt. Aus dieser experimentellen Verknüpfung der Alkaloide Meteloidin und Scopolamin über Scopolin, die zugleich eine Totalsynthese des Scopolins darstellt, ergibt sich der räumliche Bau von Meteloidin. Das von K. ZEILE und A. HEUSNER synthetisierte 6-Hydroxy-7-methoxy-tropinon hat sich sterisch als Monomethyläther des Teloidinons erwiesen.

Für Teloidin, die Spaltbase des Alkaloids Meteloidin, hat sich aus Untersuchungen von FODOR und Mitarbeitern¹⁾ und aus eigenen Versuchen²⁾ die Konfiguration eines 3 α , 6 β , 7 β -Trihydroxy-tropans (I) ergeben³⁾. Die vorliegende Arbeit bringt nunmehr die ausführliche Beschreibung einiger bereits kurz mitgeteilter Versuche²⁾ und darüber hinaus weiteres Material zur Stereochemie der im Pyrrolidinring substituierten Tropanderivate.



Wir haben zunächst bei dem 3-Epimeren des Teloidins, dem Pseudoteloidin (II), die räumliche Lage der 3-Hydroxy-Gruppe bestimmt und zu diesem Zweck das von

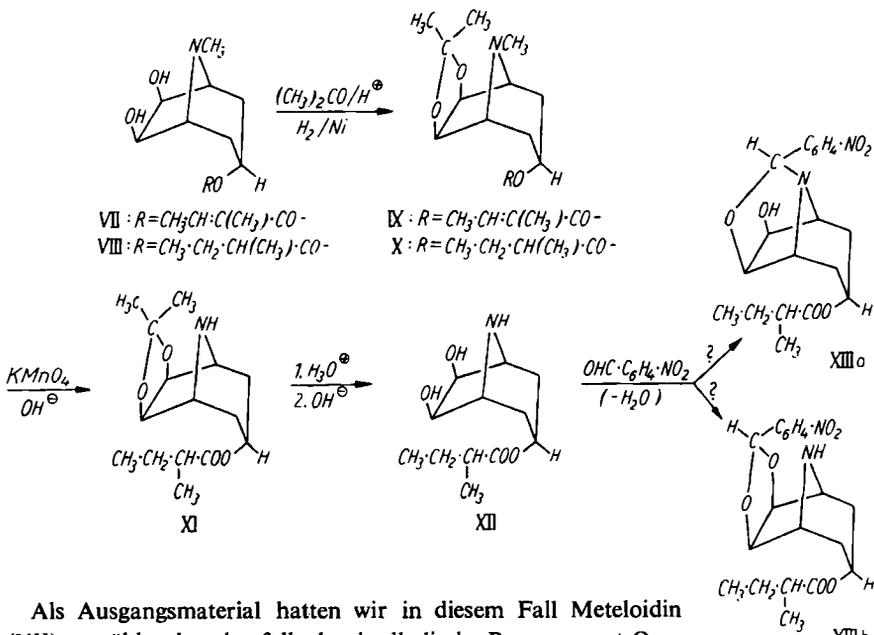
¹⁾ G. FODOR, J. TÓTH und I. VINCZE, *Helv. chim. Acta* **37**, 907 [1954].

²⁾ A. HEUSNER, *Z. Naturforsch.* **9b**, 683 [1954].

³⁾ Vgl. auch die Zusammenfassung über die Stereochemie der Tropan-Alkaloide von A. STOLL und E. JÜCKER, *Angew. Chem.* **66**, 376 [1954]; *Chimia* [Zürich] **9**, 25 [1955]; G. FODOR, *Acta chim. Acad. Sci. hung.* **5**, 379 [1955]; *Experientia* [Basel] **11**, 129 [1955]; A. HEUSNER, *Arzneimittel-Forsch.* **6**, 105 [1956].

E. HARDEGGER und H. OTT⁴⁾ in die Tropanchemie eingeführte Ringschlußverfahren mit *p*-Nitrobenzaldehyd gewählt. Vorbedingung für den Ringschluß zwischen dem Brückenstickstoff und einer Hydroxylgruppe ist Umwandlung der tertiären in eine sekundäre Aminogruppe, was durch Oxydation mit Kaliumpermanganat erfolgte. Bei dieser oxydativen Entmethylierung war es erforderlich, die Glykol-Gruppierung des Pyrrolidinrings zu schützen, weshalb vom Pseudoteloidin-acetonid (III)^{5,6)} ausgegangen wurde. Ferner erwies es sich als zweckmäßig, die freie Hydroxylgruppe an C-3 zu acetylieren (IV)⁶⁾; im Verlauf der Oxydation wurde die Acetylgruppe durch die verseifende Wirkung der stark alkalischen Reaktionslösung wieder abgespalten, so daß als Endprodukt sofort Nor-pseudoteloidin-acetonid (V) in 80-proz. Ausbeute entstand. Dessen Umsetzung mit *p*-Nitrobenzaldehyd lieferte in über 90-proz. Ausbeute das 2-[*p*-Nitro-phenyl]-tetrahydro-oxazin des Nor-pseudoteloidin-acetonids (VI), womit für die 3-Hydroxy-Gruppe des Pseudoteloidins β -Stellung und dementsprechend für diejenige des Teloidins α -Stellung bewiesen ist.

Es war geplant, die gleiche Reaktion mit *p*-Nitrobenzaldehyd auch zum Nachweis der Lage der beiden Hydroxylgruppen des Pyrrolidinrings anzuwenden⁷⁾, nachdem sich im Falle des Scopolins gezeigt hatte, daß sich auf diesem Wege ein Oxazolidin-Ring genau so glatt wie ein Tetrahydro-oxazin-Ring bildet⁸⁾.



Als Ausgangsmaterial hatten wir in diesem Fall Meteloidin (VII) gewählt, das ebenfalls durch alkalische Permanganat-Oxydation in ein Derivat des Norteloidins umgewandelt wurde. Die Glykol-Gruppierung

4) Helv. chim. Acta 36, 1186 [1953]. 5) A. HEUSNER, Chem. Ber. 87, 1032 [1954].

6) J. C. SHEEHAN und E. R. BISSELL, J. org. Chemistry 19, 270 [1954].

7) *cis*-Stellung dieser Hydroxylgruppen untereinander folgt aus der Synthese: CL. SCHÖPF und W. ARNOLD, Liebigs Ann. Chem. 558, 109 [1947].

8) A. HEUSNER, Chem. Ber. 87, 1063 [1954].

wurde wiederum durch Acetonidbildung geschützt, die Doppelbindung des Tiglin-säurerestes durch Hydrierung. Hierbei ist es gleichgültig, ob zunächst Meteloidin (VII) zu Dihydrometeloidin (Teloidin-3-DL- α -methyl-buttersäureester, VIII) hydriert⁵⁾ und dieses dann mit Aceton zu Dihydrometeloidin-acetonid (X) kondensiert wird, oder ob man Meteloidin (VII) zuerst in sein Acetonid (IX) umwandelt⁵⁾ und dieses dann hydriert.

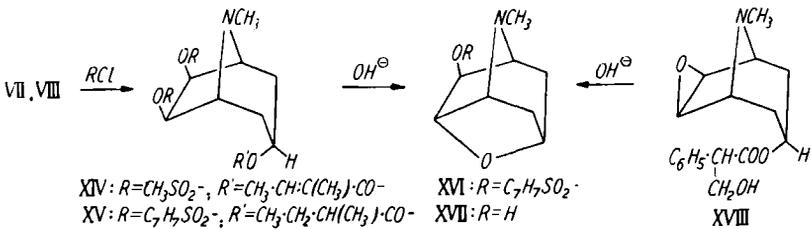
Die Entmethylierung von Dihydrometeloidin-acetonid (X) mit alkalischem Permanganat verlief mit guter Ausbeute. Das so gewonnene Nor-dihydrometeloidin-acetonid (XI) lieferte bei vorsichtiger Acetalspaltung unter Erhaltung der Estergruppierung Nor-dihydrometeloidin (XII), das anschließend mit *p*-Nitrobenzaldehyd umgesetzt wurde. Hierbei bildete sich zwar in fast quantitativer Ausbeute ein Kondensationsprodukt der richtigen analytischen Zusammensetzung, jedoch ließ sich nicht einwandfrei feststellen, ob das gesuchte und für die β -Stellung der 6- bzw. 7-Hydroxy-Gruppe beweisende 2-[*p*-Nitro-phenyl]-oxazolidin (XIII a) entstanden war, oder ob nicht der Aldehyd lediglich mit den beiden Hydroxylgruppen unter Bildung der isomeren *p*-Nitro-benzyliden-Verbindung (XIII b) reagiert hatte. Auch das IR-Spektrum erlaubt keine eindeutige Entscheidung. Eine Bande bei 2.92μ (3424 cm^{-1}) kann zwar einer assoziierten Hydroxygruppe entsprechen, was Formel XIII a stützen würde, jedoch läßt sich auch eine freie NH-Gruppe, entspr. XIII b, nicht ausschließen.

Wir haben aus zwei Gründen keine weiteren Versuche zur Identifizierung des Kondensationsproduktes (XIII a, b) angestellt. Einmal haben FODOR und Mitarbb.¹⁾ inzwischen ein elegantes Verfahren ausgearbeitet, bei dem auch tertiär gebundener Stickstoff in eine Ringschlußreaktion einbezogen werden kann. Mit Hilfe dieser Methode konnten die ungarischen Autoren zeigen, daß die beiden benachbarten Hydroxygruppen des Pyrrolidinrings β -ständig sind. Ferner haben wir auf ganz andere Weise durch einen einzigen Reaktionsschritt gleichzeitig die α -Stellung der 3-Hydroxy-Gruppe und die β -Stellung der 6- und 7-Hydroxy-Gruppe im Teloidin beweisen können.

Ausgangspunkt für diese Reaktion war die Überlegung, daß es möglich sein muß, zwischen C-3 und C-6 bzw. C-7 eine Ätherbrücke zu bilden, wenn die beiden Hydroxylgruppen des Pyrrolidinrings zu derjenigen an C-3 *trans*-ständig sind. Falls die von vornherein wahrscheinliche Formel I zutrifft, muß sich ein solcher Ringschluß z. B. bei Veresterung der Hydroxylgruppen des Pyrrolidinrings mit einer geeigneten Sulfosäure bewerkstelligen lassen. Erfahrungsgemäß erfolgt bei Alkalibehandlung eines solchen Sulfosäureesters Waldensche Umkehr nur an demjenigen Kohlenstoffatom, das den Sulfosäurerest trägt (hier also C-6 oder C-7), während die andere C—O-Bindung (hier C-3) ihre sterische Lage in der daraus resultierenden Ätherbrücke beibehält.

Es wurde daher zunächst Meteloidin (VII) mit Methansulfonsäure verestert. Das Meteloidin-dimesylat (XIV) erwies sich jedoch als ungeeignet für die geplante Ringschlußreaktion, da die Mesyloxy-Gruppen alkalisch sehr leicht verseifbar sind, während der Rest der Tiglinsäure verhältnismäßig fest haftet. Zum Ziele führten dagegen Versuche am Dihydrometeloidin-ditosylat (XV), das aus Dihydrometeloidin

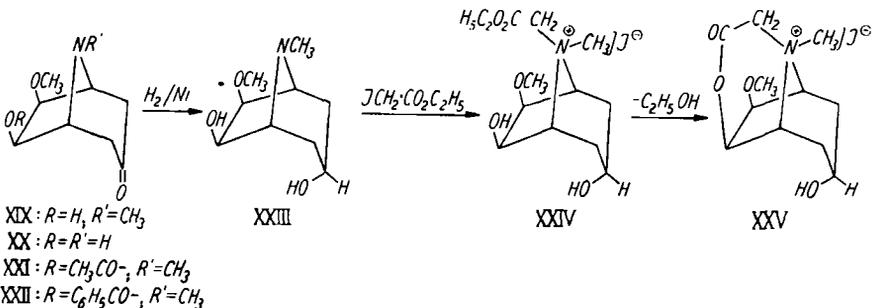
(VIII) und Tosylchlorid leicht zugänglich ist. Wurde XV mit 2 Moll. Na-Methylat umgesetzt, so entstand in über 80-proz. Ausbeute Scopolin-tosylat (XVI), das sich durch Analyse, Misch-Schmp. und IR-Spektrum als identisch mit einem durch Ver-



esterung von Scopolin (XVII) erhaltenen authentischen Präparat erwies. Verseifung des Tosylesters XVI mit einem Überschuß an Na-Methylat ergab schließlich freies Scopolin (XVII).

Scopolin (XVII) ist schon lange bekannt, und zwar entsteht es bei der Verseifung von Scopolamin (XVIII) unter Standardbedingungen. Nachdem FODOR³⁾ schon früher die Alkaloide Scopolamin und Valeroidin (6-Hydroxy-tropin-3-isovaleriansäureester) experimentell verknüpfen konnte, besteht nunmehr durch die Darstellung von Scopolin aus Meteloidin auch eine Verbindung zwischen den Alkaloiden Scopolamin und Meteloidin. Da der räumliche Bau von Scopolin im Sinne von Formel XVII aufgeklärt worden ist^{1,8)}, beweist diese Reaktionsfolge, wie oben ausgeführt, gleichzeitig α -Stellung der 3-Hydroxy-Gruppe und β -Stellung der 6- und 7-Hydroxy-Gruppe. Sie bedeutet aber auch eine Totalsynthese des Scopolins, da sowohl Dihydrometeloidin⁶⁾ als auch Meteloidin selber⁹⁾ synthetisch zugänglich sind.

Nachdem somit die Stereochemie des Teloidins einwandfrei feststand, interessierte uns noch der räumliche Bau eines weiteren im Pyrrolidinring substituierten Tropanderivates, nämlich des von K. ZEILE und A. HEUSNER¹⁰⁾ synthetisch gewonnenen *cis*-6-Hydroxy-7-methoxy-tropinons (XIX).



Auch hier sollte zunächst eine Umsetzung der entsprechenden Norverbindung (XX) mit *p*-Nitrobenzaldehyd die Entscheidung bringen, jedoch ließ sich 6-Hydroxy-7-methoxy-tropinon (XIX) weder mit Permanganat noch mit Kaliumhexacyanoferrat(III)¹¹⁾ entmethy-

⁹⁾ K. ZEILE und A. HEUSNER, Z. Naturforsch., im Druck. ¹⁰⁾ Chem. Ber. 87, 439 [1954].

¹¹⁾ TH. D. PERRINE, J. org. Chemistry 16, 1303 [1951]; vgl. auch ST. P. FINDLAY, J. Amer. chem. Soc. 75, 3204 [1953].

lieren. Auch bei intermediärem Schutz der Hydroxylgruppe durch Acetylieren (XXI) oder Benzoylieren (XXII) lieferten die Versuche zur Entfernung der am Stickstoff befindlichen Methylgruppe neben wenig unverändertem Ausgangsmaterial lediglich Zersetzungsprodukte.

Wir haben daher die von FODOR und Mitarbeitern¹⁾ zum Nachweis der Lage von Hydroxylgruppen im Pyrrolidinring mehrfach mit Erfolg angewandte Umsetzung mit Jodessigsäureester auf das vorliegende Problem übertragen. Die Reaktion von 6-Hydroxy-7-methoxy-tropinon (XIX) mit Jodessigsäure-äthylester ergab keine definierten Produkte, wohl aber die Umsetzung seines Hydrierungsproduktes, des 6-Hydroxy-7-methoxy-tropins (XXIII). Hierbei entstand offensichtlich zunächst in fast quantitativer Reaktion der quartäre Ester (XXIV), der sich aber nicht in analysenreiner Form isolieren ließ, da er bereits beim Umkristallisieren 1 Mol. Äthanol zum quartären Lacton (XXV) abspaltete. Da ein solcher Lactonringschluß nur eintreten kann, wenn Hydroxylgruppe und Stickstoff auf der gleichen Seite der Siebenringebene stehen, sind auch hier die Substituenten im Pyrrolidinring beide β -ständig; *cis*-Stellung von Hydroxyl- und Methoxyl-Gruppe untereinander hatte sich bereits aus der Synthese¹⁰⁾ ergeben.

Man könnte gegen die Beweisführung einwenden, daß durch die Verwendung des Alkohols XXIII an Stelle des Ketons XIX ein Ringschluß mit der 3-Hydroxy-Gruppe nicht ausgeschlossen sei. Hierzu ist zu bemerken, daß die katalytische Hydrierung einer 3-Oxo-Gruppe in der Tropan-Reihe überwiegend eine 3 α -Hydroxy-Gruppe liefert (vgl. die Übersicht bei HEUSNER³⁾), die mit dem Stickstoff aus sterischen Gründen nicht in einen gemeinsamen Ring eingebaut werden kann. Ferner haben Versuche von FODOR und Mitarbb.³⁾ ergeben, daß Quaternisierungen in der Tropan-Reihe selektiv erfolgen, und zwar so, daß der zuletzt eingetretene Substituent über dem Pyrrolidinring steht. Eine derartige Anordnung der Carbäthoxymethyl-Gruppe schließt aber gleichfalls eine Lactonbildung mit der 3-Hydroxy-Gruppe aus.

Ein Vergleich des räumlichen Baus der im Pyrrolidinring hydroxylierten Tropan-derivate 6-Hydroxy-tropin³⁾, Teloidin und 6-Hydroxy-7-methoxy-tropin zeigt, daß nicht nur die Synthese in allen Fällen den gleichen sterischen Verlauf nimmt, sondern daß auch, soweit es sich um Naturstoffe handelt, stets das Isomere „natürlicher“ Konfiguration entsteht. Inwieweit hier eine Gesetzmäßigkeit vorliegt¹²⁾ und welche Bedeutung insbesondere der gleichartige sterische Verlauf von Biogenese und Laborsynthese besitzt, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

Herrn Dr. VOGEL danken wir für Aufnahme und Diskussion der IR-Spektren, Frau E. FETT und Herrn H.-L. KLUG für technische Mitarbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE¹³⁾

Nor-pseudoteloidin-acetonid (V): 1.6 g *Acetyl-pseudoteloidin-acetonid*, dargestellt durch Acetylieren von Pseudoteloidin-acetonid^{5,6)} mit Acetanhydrid in Pyridin⁶⁾, wurden zusammen mit 316 mg Natriumhydroxyd in 60 ccm Wasser gelöst. Dazu ließ man bei + 20° unter Rühren eine Lösung von 2 g Kaliumpermanganat in 190 ccm Wasser tropfen. Nach Beendigung

¹²⁾ Über Deutungsmöglichkeiten vgl. die Zusammenfassungen von FODOR³⁾ und HEUSNER³⁾.

¹³⁾ Alle Schmelzpunkte unkorrigiert. Mikroanalysen von A. BERNHARDT, Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim (Ruhr). Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer-Spektrophotometer, Modell 21, aufgenommen.

der Zugabe wurde weiter gerührt (insgesamt 2 Stdn.) und dann noch weitere 2 Stdn. bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Das Mangandioxyd wurde abgesaugt, das Filtrat mit festem Kaliumcarbonat gesättigt und mehrfach ausgeäthert. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers hinterblieb 1 g (80% d. Th.) eines krist. gelblichen Rückstandes, der nach dem Digerieren mit wenig Äther fast farblos wurde. *V* wurde durch zweimaliges Umkristallisieren aus Benzol in langen farblosen Nadeln vom Schmp. 177.5–179.5° erhalten.

$C_{10}H_{17}O_3N$ (199.2) Ber. C 60.28 H 8.60 N 7.05 Gef. C 60.21 H 8.67 N 7.23

2-*[p*-Nitro-phenyl]-tetrahydro-oxazin aus *Nor*-pseudoteloidin-acetonid (*VI*): 199 mg (1 mMol) *V* und 151 mg (1 mMol) *p*-Nitrobenzaldehyd wurden in 25 ccm trockenem Chlorbenzol gelöst; die Hauptmenge des Lösungsmittels wurde innerhalb einer Stde. abdestilliert. Das Lösungsmittel im Kolben wurde ergänzt und in gleicher Weise abdestilliert; diese Operation wurde noch zweimal wiederholt. Nunmehr wurde die Mischung i. Vak. zur Trockne gebracht, der zunächst ölige Rückstand (310 mg = 93.4% d. Th.) kristallisierte rasch durch. *VI* bildete nach zweimaligem Umkristallisieren aus Isopropyläther farblose Blöcke vom Schmp. 134 bis 135°.

$C_{17}H_{20}O_5N_2$ (332.3) Ber. C 61.43 H 6.07 N 8.43

Gef. C 61.23 H 6.02 N 8.41 Mol.-Gew. (Rast) 322.6

Dihydrometeloidin-acetonid (X)

a) Aus *Dihydrometeloidin*: 1.8 g *Dihydrometeloidin*⁵⁾ wurden mit 150 ccm *Aceton* und 6 ccm konz. Salzsäure 2 Stdn. bei Zimmertemperatur aufbewahrt. In die klare Lösung wurde anschließend 15 Min. lang Ammoniak eingeleitet, dann wurde vom ausgefallenen Ammoniumchlorid abgesaugt und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der Rückstand kristallisierte zum größten Teil durch, die Kristalle wurden durch Aufstreichen auf Ton vom anhaftenden Öl befreit; Ausb. 1.71 g (82% d. Th.). *X* kristallisiert aus wenig Petroläther (40°) in langen farblosen Nadeln vom Schmp. 50–52°, zur Analyse wurde i. Hochvak. bei +40° sublimiert.

b) Aus *Meteloidin-acetonid*: 250 mg Platindioxyd wurden in 25 ccm absol. Äthanol vorhydriert. Dazu kam eine Lösung von 2.36 g (8 mMol) *Meteloidin-acetonid*⁵⁾ in 50 ccm absol. Äthanol. Die Mischung wurde bei Atmosphärendruck hydriert; die *Wasserstoff*-Aufnahme war nach ½ Stde. beendet. Die vom Katalysator befreite Lösung wurde i. Vak. eingedampft, der ölige Rückstand (2.3 g = 97% d. Th.) erstarrte nach wenigen Minuten kristallin und zeigte dann bereits den richtigen Schmp. von 50–52°.

$C_{16}H_{27}O_4N$ (297.4) Ber. C 64.62 H 9.15 N 4.71 Gef. C 64.52 H 9.05 N 4.89

Pikrat: Aus äther. Lösung gefällt; nach einmaligem Umkristallisieren aus Wasser feine gelbe Nadeln vom konstanten Schmp. 168–169°.

$C_{16}H_{27}O_4N \cdot C_6H_3O_7N_3$ (526.5) Ber. C 50.18 H 5.74 N 10.64 Gef. C 50.15 H 5.46 N 10.76

Nor-dihydrometeloidin-acetonid (*XI*): Zu einer Suspension von 1.49 g *X* (5 mMol) in einer Lösung von 250 mg (6.25 mMol) Natriumhydroxyd in 50 ccm Wasser ließ man unter Rühren eine Lösung von 1.58 g (10 mMol) Kaliumpermanganat in 150 ccm Wasser tropfen, wobei die Temperatur durch Einwerfen von Eisstücken auf +20° gehalten wurde. Die Zugabe war nach 20 Min. beendet, worauf noch 1½ Stdn. bei Zimmertemperatur gerührt wurde. Nunmehr wurde die Lösung filtriert und das Mangandioxyd auf der Nutsche mehrfach mit Äthanol ausgewaschen. Die vereinigten alkohol. Waschflüssigkeiten wurden auf ein kleines Volumen eingeeengt und zur wäßrigen Lösung gegeben, worauf die gesamte Lösung mit Kaliumcarbonat gesättigt und mehrfach mit Äther ausgeschüttelt wurde. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers hinterblieben 1.19 g (84% d. Th.) eines kristallisierten

Rückstandes vom Schmp. 48–52°. *XI* schmolz nach Sublimieren i. Hochvak. bei 50–52°; Misch-Schmp. mit dem Ausgangsmaterial 40–42°.

$C_{15}H_{25}O_4N$ (283.4) Ber. C 63.58 H 8.89 N 4.94 Gef. C 63.77 H 8.95 N 5.14

Pikrat: Aus äther. Lösung gefällt; nach einmaligem Umkristallisieren aus Wasser derbe gelbe Nadeln vom konstanten Schmp. 225–227°.

$C_{15}H_{25}O_4N \cdot C_6H_5O_7N_3$ (512.5) Ber. C 49.21 H 5.51 N 10.93 Gef. C 49.33 H 5.39 N 11.06

Hydrochlorid: Durch Einleiten von Chlorwasserstoff in eine äther. Lösung der freien Base; nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol/Isopropyläther feine farblose Nadeln vom Schmp. 268–270° (Dunkelfärbung).

$C_{15}H_{25}O_4N \cdot HCl$ (319.8) Ber. C 56.33 H 8.19 N 4.38 Cl 11.08
Gef. C 56.23 H 8.07 N 4.33 Cl 11.01

Nor-dihydrometeloidin (XII): 960 mg (3 mMol) *Hydrochlorid* von *XI* wurden mit einer Mischung von je 15 ccm Dioxan und 10-proz. Salzsäure 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde anschließend bei +40° i. Vak. eingedampft, der Rückstand kristallisierte nach einiger Zeit durch. Nach dem Entfernen öligere Anteile durch Aufstreichen auf Ton betrug die Ausbeute 320 mg Kristalle (38% d. Th.). Das *Hydrochlorid* von *XII* schmolz nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol/Isopropyläther bei 173° (Gasentwicklung, bei 194° klare Schmelze).

$C_{12}H_{21}O_4N \cdot HCl$ (279.8) Ber. C 51.52 H 7.93 N 5.01 Cl 12.66
Gef. C 51.79 H 7.71 N 5.03 Cl 12.60

Zur Gewinnung der freien Base wurde Ammoniak in eine Chloroformlösung des Hydrochlorids eingeleitet und die Lösung nach Absaugen des ausgefallenen Ammoniumchlorids i. Vak. eingedampft. *XII* bildete nach dem Umkristallisieren aus Benzol feine farblose Nadeln vom Schmp. 163–164°.

$C_{12}H_{21}O_4N$ (243.3) Ber. C 59.23 H 8.70 N 5.76 Gef. C 59.01 H 8.64 N 5.94

Kondensationsprodukt aus Nor-dihydrometeloidin und p-Nitrobenzaldehyd (XIIIa,b): 81 mg *XII* (0.33 mMol) wurden mit 50 mg *p-Nitrobenzaldehyd* (0.33 mMol) und viermal je 25 ccm Chlorbenzol in der bei der Darstellung von *VI* beschriebenen Weise umgesetzt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels hinterblieben 122 mg (97% d. Th.) eines schwach bräunlichen Kristallisats. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Isopropyläther wurden 30 mg des analysenreinen Kondensationsproduktes vom Schmp. 136–138° erhalten.

$C_{19}H_{24}O_6N_2$ (376.4) Ber. C 60.62 H 6.43 N 7.55
Gef. C 60.56 H 6.42 N 7.57 Mol.-Gew. (RASt) 365

Meteloidin-dimesylat (XIV): Eine Lösung von 2.55 g (0.01 Mol) *Meteloidin* in 10 ccm trockenem Pyridin wurde mit einer Lösung von 3.4 g (0.03 Mol) frisch destilliertem *Methansulfchlorid* in 3 ccm trockenem Pyridin über Nacht aufbewahrt. Die Lösung wurde nach Zugabe von 25 ccm absol. Benzol i. Vak. zur Trockne gebracht und der schmierige Rückstand 8 Stdn. mit absol. Aceton im Soxhlet extrahiert. Aus der Extraktionslösung schied sich nach dem Erkalten 420 mg *Pyridin-methansulfonat* ab. Das Filtrat wurde i. Vak. eingedampft; der teilweise ölige Rückstand lieferte nach dem Aufstreichen auf Ton 3.25 g Kristalle. Durch mehrfaches Umkristallisieren aus Äthanol/Isopropyläther wurden 2.2 g (49% d. Th.) analysenreines Hydrochlorid von *XIV* vom Schmp. 207–209° erhalten.

$C_{15}H_{25}O_8NS_2 \cdot HCl$ (448.0) Ber. C 40.22 H 5.85 N 3.13 S 14.32 Cl 7.90
Gef. C 40.40 H 5.85 N 3.08 S 14.89 Cl 8.33

Zur Darstellung der freien Base wurde 1 g des Hydrochlorids mit 40 ccm trockenem Chloroform übergossen, wobei die Substanz zum größten Teil in Lösung ging. Anschließend wurde 15 Min. Ammoniak eingeleitet und die Lösung nach dem Abfiltrieren des ausgefallenen Ammoniumchlorids i. Vak. zur Trockne gebracht. Der Rückstand (900 mg = 98% d. Th.) kristallisierte nach kurzer Zeit durch, Schmp. 100–101°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol/Benzin (70–90°) wurde *XIV* in farblosen Blöcken vom Schmp. 103–106° erhalten.

$C_{15}H_{25}O_8NS_2$ (411.5) Ber. C 43.78 H 6.12 N 3.40 S 15.59

Gef. C 43.91 H 6.16 N 3.44 S 15.52

Pyridin-methansulfonat: Der im Verlaufe der Isolierung von Meteloidin-dimesylat abgetrennte Niederschlag wurde zweimal aus Äthanol/Isopropyläther umkristallisiert: farblose Blättchen vom Schmp. 179–182°.

$C_5H_5N \cdot CH_4O_3S$ (175.2) Ber. C 41.13 H 5.18 N 8.00 S 18.30

Gef. C 41.42 H 5.00 N 7.96 S 18.28

Dihydrometeloidin-ditosylat (XV): Lösungen von 500 mg (2 mMol) *Dihydrometeloidin*⁵⁾ in 1 ccm trockenem Pyridin und von 1.1 g *p-Toluolsulfonsäurechlorid* (6 mMol) in 2 ccm trockenem Pyridin wurden unter Außenkühlung vereinigt und 20 Stdn. bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Anschließend wurde in 10 ccm 5 *n* HCl gegossen, mit Wasser verdünnt und mehrfach mit Äther durchgeschüttelt, wobei ein zwischen den Phasen abgeschiedenes Öl erstarrte: Ausb. 520 mg. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther (50–60°) wurde das *Hydrochlorid* von *XV* in gefiederten farblosen Nadeln vom Schmp. 199–201° (Gasentwicklung) erhalten.

$C_{27}H_{35}O_8NS_2 \cdot HCl$ (602.2) Ber. C 53.85 H 6.03 N 2.33 S 10.65 Cl 5.89

Gef. C 53.88 H 6.09 N 2.26 S 10.46 Cl 6.00

Die salzsaure Phase wurde nunmehr dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt; nach dem Trocknen und Abdampfen des Chloroforms hinterblieben 300 mg eines von Kristallen durchsetzten Öls, das im Papierchromatogramm einen höheren R_F -Wert als der Ditosylester aufwies, und bei dem es sich vielleicht um den Monoester handelt. Sättigen der salzsauren Phase mit Kaliumcarbonat und Extraktion mit Äther lieferten schließlich noch 108 mg Dihydrometeloidin zurück. Unter Berücksichtigung des wiedergewonnenen Ausgangsmaterials betrug die Ausbeute an Dihydrometeloidin-ditosylat-hydrochlorid 55% d. Th. Die Darstellung der freien Base daraus geschah durch Einleiten von Ammoniak in eine Chloroformlösung des Hydrochlorids. *XV* kristallisiert aus Benzol/Petroläther (50–60°) in farblosen Nadelbüscheln vom Schmp. 151–152°.

$C_{27}H_{35}O_8NS_2$ (565.7) Ber. C 57.32 H 6.24 N 2.48 S 11.34

Gef. C 57.13 H 6.38 N 2.46 S 11.26

Scopolin-tosylat (XVI)

a) *Aus Dihydrometeloidin-ditosylat*: 566 mg (1 mMol) *XV* wurden in 20 ccm absol. Methanol gelöst und mit einer Lösung von 50 mg Natrium (46 mg = 2 mMol) in 5 ccm absol. Methanol 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Verseifungslösung wurde i. Vak. auf ein kleines Volumen eingengt, mit gesättigter wäßr. Kaliumcarbonatlösung aufgenommen und mehrfach ausgeäthert. Der Äther wurde einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft, wobei 260 mg (84% d. Th.) eines zunächst öligen Rückstandes hinterblieben, der nach Zugabe einiger Tropfen Benzol und Petroläther vollständig durchkristallisierte. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Petroläther (60–75°) wurde *XVI* in Büscheln farb-

loser Nadeln vom Schmp. 100–101° erhalten; keine Schmp.-Depression mit einem nach Weg b) erhaltenen Präparat.

$C_{15}H_{19}O_4NS$ (309.4) Ber. C 58.24 H 6.19 N 4.53 S 10.37
Gef. C 58.23 H 6.35 N 4.48 S 9.98

b) *Aus Scopolin*: Lösungen von 0.775 g (0.05 Mol) *Scopolin* und 1.425 g (0.075 Mol) *Tosylchlorid* in 1 bzw. 1.5 ccm trockenem Pyridin wurden vereinigt und 26 Stdn. bei Zimmer-temperatur aufbewahrt. Anschließend wurde das Gemisch in 10 ccm 2 n HCl gegossen, die salzsaure Lösung wurde mehrfach mit Äther ausgeschüttelt, dann mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht und wiederum mit Äther extrahiert. Der alkalische Ätherauszug wurde einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft, wobei 800 mg krist. *XVI* (51.8% d. Th.) vom Schmp. 84–87° zurückblieben. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Petroläther (60–75°) betrug der Schmp. 101–102°.

Die Isolierung des Esters kann auch in der Weise erfolgen, daß die salzsaure Lösung nach dem Ausschütteln mit Äther mehrfach mit Chloroform extrahiert wird. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Chloroforms bleibt *Scopolin-tosylat-p-toluolsulfonat* zurück (Schmp. nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol/Isopropyläther 203°), aus dem sich die freie Base in üblicher Weise erhalten läßt.

$C_{15}H_{19}O_4NS \cdot C_7H_8O_3S$ (481.6) Ber. C 54.86 H 5.65 N 2.91 S 13.32
Gef. C 54.78 H 5.79 N 2.71 S 13.18

c) *Verseifung*: 309 mg (0.01 Mol) *XVI* wurden mit 20 ccm 2 n Na-Methylat 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde i. Vak. auf etwa $\frac{1}{3}$ eingengt, in gesättigte Kaliumcarbonatlösung gegossen und mehrfach ausgeäthert. Der Äther wurde getrocknet und eingedampft; der ölige Rückstand kristallisierte nach dem Animpfen mit *Scopolin* vollständig durch; Schmp. 85–88°. Durch einmaliges Umkristallisieren aus Petroläther (50–60°) wurden 54 mg reines *Scopolin* vom Schmp. 107–109° erhalten; keine Depression mit authent. *Scopolin* vom Schmp. 108–110°.

6-Acetoxy-7-methoxy-tropinon (XXI): 5 g *6-Hydroxy-7-methoxy-tropinon*¹⁰⁾ wurden mit einer Mischung von 20 ccm trockenem Pyridin und 10 ccm *Acetanhydrid* 20 Stdn. bei Zimmer-temperatur aufbewahrt. Die Lösung wurde i. Vak. eingedampft und der ölige Rückstand längere Zeit im Exsikkator über Kalilauge und Schwefelsäure aufbewahrt; Ausbeute fast quantitativ.

Pikrat: Aus wäßr. Lösung gefällt, nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser gelbe Nadeln vom unscharfen Schmp. 150–155° (schwache Gasentwicklung).

$C_{11}H_{17}O_4N \cdot C_6H_3O_7N_3$ (456.4) Ber. C 44.72 H 4.42 N 12.28 CH_3O 6.80
Gef. C 45.31 H 4.66 N 12.05 CH_3O 6.72

6-Benzoyloxy-7-methoxy-tropinon (XXII): Eine Lösung von 2.25 g *6-Hydroxy-7-methoxy-tropinon*¹⁰⁾ und 5.6 g *Benzoesäure-anhydrid* in 25 ccm trockenem Benzol wurde 4 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Die klare bräunliche Reaktionslösung wurde nach dem Erkalten mit Äther verdünnt und mehrfach mit 2 n HCl ausgeschüttelt. Die salzsaure Phase wurde noch zweimal mit Äther ausgeschüttelt, dann mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht und mehrfach mit Äther ausgezogen. In die über Nacht mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknete äther. Lösung wurde 15 Min. lang Chlorwasserstoff eingeleitet, wobei sich ein Öl abschied. Nach kurzem Stehenlassen wurde der Äther abgegossen, der Rückstand in wenig Aceton gelöst und mit viel Isopropyläther versetzt, wobei 3.08 g (78% d. Th.) *Hydrochlorid* von *XXII* ausfielen. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton/Isopropyläther wurden farblose Blöcke vom Schmp. 199° erhalten.

$C_{16}H_{19}O_4N \cdot HCl$ (325.8) Ber. C 58.98 H 6.19 N 4.30 Cl 10.88 CH_3O 9.53
Gef. C 58.60 H 6.10 N 4.31 Cl 11.17 CH_3O 9.56

6-Hydroxy-7-methoxy-tropin (XXIII): Eine Lösung von 5.2 g *6-Hydroxy-7-methoxy-tropinon*¹⁰⁾ in 300 ccm Methanol wurde mit einem Eßlöffel Raney-Nickel 4 Stdn. bei 95 at hydriert. Die vom Katalysator befreite methanol. Lösung wurde i. Vak. eingedampft und der zum größten Teil kristallisierte Rückstand durch Aufstreichen auf Ton getrocknet; Ausb. 4.7 g (89.5% d. Th.). Durch Umkristallisieren aus Benzol/Isopropyläther wurde *XXIII* in farblosen gefiederten Nadeln vom Schmp. 110° erhalten.

$C_9H_{17}O_3N$ (187.2) Ber. C 57.73 H 9.15 N 7.48 CH_3O 16.57
Gef. C 57.56 H 9.01 N 7.58 CH_3O 16.14

Pikrat: Aus wäßr. Lösung gefällt; nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser gelbe Nadeln vom Schmp. 198–201° (Zers.). Misch-Schmp. mit dem bei 197° schmelzenden Pikrat des Ausgangsmaterials¹⁰⁾ 170°.

$C_9H_{17}O_3N \cdot C_6H_3O_7N_3$ (416.3) Ber. C 43.27 H 4.84 N 13.46 CH_3O 7.45
Gef. C 43.09 H 5.12 N 13.54 CH_3O 7.39

Quartäres Lactonjodid aus 6-Hydroxy-7-methoxy-tropin (XXV): Eine Lösung von 500 mg *6-Hydroxy-7-methoxy-tropin* in 5 ccm Acetonitril wurde mit 1 ccm frisch destilliertem *Jodessigsäure-äthylester* 66 Stdn. bei +50° aufbewahrt und dann i. Vak. zur Trockne gebracht; der krist. Rückstand, sehr wahrscheinlich das quartäre Addukt *XXIV* (1.05 g = 98% d. Th.), schmolz bei 154–159°, erstarrte einige Grade über dem Schmp. und schmolz endgültig bei 164–172°. Durch Umkristallisieren aus Methanol/Isopropyläther wurden 510 mg vom Schmp. 248–250° (Gasentwicklung) erhalten; aus der Mutterlauge konnten nach Zusatz von Isopropyläther weitere 110 mg vom Schmp. 225–235° erhalten werden; Gesamtausb. 620 mg (65% d. Th.). *XXV* wurde zur Analyse noch einmal aus Methanol/Isopropyläther umkristallisiert und schmolz dann bei 250–251°.

$C_{11}H_{18}O_4NJ$ (355.2) Ber. C 37.19 H 5.11 N 3.94 J 35.73 CH_3O 8.74
Gef. C 36.98 H 4.61 N 3.94 J 35.74 CH_3O 8.83