

Gerhard Schwenker, Waltraut Prenntzell, Ursula Gassner und Renate Gerber

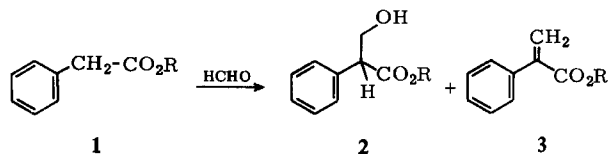
Notiz über eine neue, allgemein anwendbare Tropasäureester-synthese¹⁾

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Karlsruhe

(Eingegangen am 18. Januar 1966)

Die Einwirkung von Formaldehyd auf Phenylacetonitril unter basischer Katalyse ist wiederholt untersucht worden²⁾. Sie führt anscheinend durch weitergehende Kondensationen stets über das primär entstehende Tropanitril hinaus.

Im Gegensatz hierzu lassen sich Phenylessigester (1) in Dimethylsulfoxid (DMS) mit Paraformaldehyd leicht hydroxymethylieren. Hierbei entstehen die entsprechenden Tropasäureester (2). Am einfachsten geschieht dies bei Raumtemp. mit NaOC₂H₅ als Katalysator, wobei die Reaktion praktisch momentan abläuft und Ausbeuten zwischen 50 und 60% erhalten werden.



Kühlen hat einen negativen, Erwärmen oder Verlängern der Reaktionszeit keinen ausgeprägten Einfluß auf die Höhe der Ausbeute. Kritisch ist dagegen die Konzentration des Katalysators (etwa 0.1–0.2 Moläquiv.). Zu kleine Mengen geben praktisch überhaupt keine Umsetzung, zu große unter kräftiger positiver Wärmetönung weitergehende Kondensationen. Mit Benzyltrimethylammonium(Triton B)-methoxid als Katalysator kann die Reaktion innerhalb 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad ausgeführt werden. Im Falle der niederen Alkylester lassen sich die Synthesen bequem durch Gaschromatographie (GC) der Reaktionsgemische verfolgen (2m-Stahlsäulen mit 15% Siliconöl auf Celite, 200°, 1.5 atü). Als Nebenprodukt entsteht stets der zugehörige Atropasäureester (3) in mäßiger Ausbeute.

Versuche mit verschiedenen, basisch substituierten Phenylessigsäureestern zeigten, daß die Methode auch hier anwendbar ist. Der Syntheseverlauf wurde in diesen Fällen dünn-schichtchromatographisch (dc) verfolgt (Kieselgel G Merck, Cyclohexan/HCCl₃/Diäthylamin 100:80:5). Die Abtrennung der Tropasäureester 2 von nicht umgesetztem Ausgangsmaterial 1 und Atropasäureester 3 erfolgte säulenchromatographisch. Aus Phenacetyl tropein (1, R = TropyI) konnten 52% Atropin erhalten werden. Die Arbeiten werden in dieser Richtung fortgesetzt.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *Karlsruher Hochschulvereinigung* für die Gewährung von Sachbeihilfen.

¹⁾ Vorgetragen anlässlich der 75-Jahrfeier der Dtsch. Pharmaz. Gesellsch. in Berlin am 23. 10. 1965 sowie im Rahmen eines Colloquiums der Fa. C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim, am 10. 12. 1965.

²⁾ H. A. Newey und J. G. Erickson, J. Amer. chem. Soc. **72**, 5645 (1950); H. Jäger, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **289**, 165 (1956).

Beschreibung der Versuche

1. *Tropasäure-äthylester*: 32 g (0.2 Mol) *Phenyllessigsäure-äthylester* und 6.0 g (0.2 Mol) *Paraformaldehyd* wurden in 200 ccm DMS unter kräftigem Rühren mit 20 ccm 0.5 *n* NaOC₂H₅ versetzt. Die Temperatur stieg rasch um etwa 10° an, während das Gemisch sich gelb verfärbte und klar wurde. Aufgearbeitet wurden die Ansätze nach Neutralisieren mit Eisessig und Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. durch fraktionierte Destillation i. Ölpumpenvak. Ausb. 21 g (55%). Sdp._{0.5} 120–125°. Prüfung durch IR- und GC-Vergleich mit authent. Substanz.

2. *Atropin*: 5.2 g (20 mMol) *Phenacetyl tropein* und 0.73 g (24 mMol) *Paraformaldehyd* erwärmte man in 15 ccm DMS unter Zusatz von 0.3 ccm 40-proz. methanolischer Triton-B-methoxidlösung 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad, neutralisierte nach Abkühlen mit Eisessig und zog das Lösungsmittel i. Vak. ab. Je 500 mg des öligen Rückstandes wurden an einer Säule (Kieselgel 0.05–0.2 mm, Cyclohexan/HCCl₃/Diäthylamin 5:4:1) chromatographiert. Es wurden 5-ccm-Fractionen aufgefangen. Frakt. 4–7 enthielten Ausgangsester und Apoatropin, Frakt. 8–17 Atropin (Prüfung durch DC). Nach Abziehen des Laufmittels i. Vak. kristallisierten 260 mg *Atropin* aus (52%). Schmp. 115° (wäßr. Äthanol); *Pikrat*-Schmp. 174°, Misch-Schmp. mit authent. Substanz jeweils ohne Depression, IR-Spektren übereinstimmend.

[21/66]