

## 216. Eine neue Synthese des Tropinons

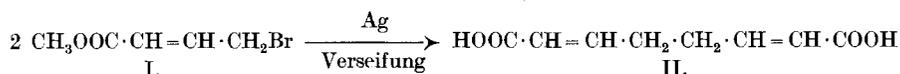
von P. Karrer und H. Alagil.

(27. VIII. 47.)

Der durch Bromierung von Crotonsäure-methylester mit Bromsuccinimid leicht zugänglich gewordene  $\gamma$ -Brom-crotonsäure-methylester (I)<sup>1)</sup> lässt sich zu mancherlei Synthesen benutzen. Wir beschreiben im folgenden eine neue Tropinonsynthese, welche sich auf folgende Weise verwirklichen liess.

Durch Einwirkung von fein verteiltem Silber auf  $\gamma$ -Brom-crotonsäure-methylester in der Hitze entstand ein Estergemisch, das die Methylester zweier Säuren  $C_8H_{10}O_4$  enthielt. Nach der Verseifung dieser Ester konnten zwei kristallisierte Dicarbonsäuren isoliert werden, von denen die eine in Äther leicht, die andere schwer löslich war. Die erstere schmolz nach dem Umkrystallisieren bei 145–146°, letztere bei 241–243°.

Über die Säure vom Smp. 145–146° soll später Näheres mitgeteilt werden. Die hochschmelzende Dicarbonsäure ist nach ihrer Bildung und entsprechend ihrer Reduzierbarkeit zu Korksäure eine Hexadien-(1,5)-dicarbonsäure-(1,6) (Formel II).



Solche Hexadien-(1,5)-dicarbonsäuren-(1,6) sind bereits in der Literatur beschrieben; die Theorie sieht 3 cis-trans-isomere Formen voraus. — *Piccinini*<sup>2)</sup> erhielt aus dem Jodmethylat des Dimethylgranatensäure-dimethylesters durch Behandlung mit konz. Natronlauge eine Verbindung, welche vielleicht die Struktur II besass. Sie schmolz unscharf bei 228°.

Eine Säure derselben Bruttoformel wurde von *Hell* und *Rempel*<sup>3)</sup> aus  $\alpha, \alpha'$ -Dibromkorksäure mit alkoholischer Kalilauge dargestellt (Subercolsäure). Sie sublimierte bei 225–230° unter teilweiser Zersetzung ohne zu schmelzen. *Goss* und *Ingold*<sup>4)</sup> haben sie einer näheren Untersuchung unterzogen, sie zur isomeren Dihydro-subercolsäure und Korksäure reduziert und durch Kaliumpermanganat zu Oxalsäure und Bernsteinsäure abgebaut, woraus sich ihre Konstitution im Sinn der Formel II ergab. Nach den Angaben der genannten Autoren schmilzt diese Säure bei 253° unter Zersetzung.

<sup>1)</sup> K. Ziegler, A. Späth, E. Schaaf, W. Schumann, E. Winkelmann, A. 551, 109 (1942).

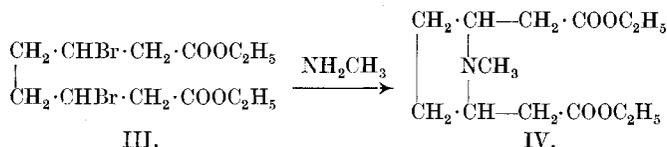
<sup>2)</sup> G. 29, II. 110 (1899).

<sup>3)</sup> B. 18, 820 (1885).

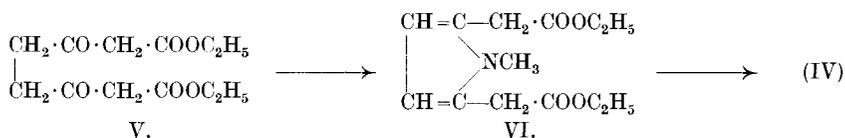
<sup>4)</sup> Soc. 1926, 1472.

Ob die von uns erhaltene Hexadien-(1,5)-dicarbonsäure-(1,6) mit einem der vorgenannten Präparate identisch oder stereoisomer ist, könnte nur durch direkten Vergleich mit den früher dargestellten Verbindungen entschieden werden.

Unsere Hexadien-(1,5)-dicarbonsäure-(1,6) addiert als Äthylester in Eisessig leicht 2 Mol. Bromwasserstoff und geht dabei in den  $\beta, \beta'$ -Dibrom-korksäure-diäthylester (III) über. Dieser reagiert mit Methylamin in der Hitze, wobei der N-Methyl-pyrrolidin- $\alpha, \alpha'$ -diessigsäure-diäthylester (IV) entsteht.



N-Methyl-pyrrolidin-diessigester haben *Willstätter* und *Bommer*<sup>1)</sup> vor vielen Jahren auf anderem Wege dargestellt; sie gingen vom Succinyl-diessigester (V) aus, den sie mit  $\text{NH}_2\text{CH}_3$  in N-Methyl-pyrrol-diessigester (VI) verwandelten, der hierauf zum N-Methyl-pyrrolidin-diessigester reduziert wurde.



Letztere Verbindung, die nach ihren Angaben ein Gemisch von cis- und trans-Form sein konnte, haben sie hierauf durch Einwirkung von Natrium in Tropinon-carbonsäure-ester verwandelt, der nicht isoliert, sondern direkt zum Tropinon decarboxyliert worden ist.

Wir haben den von uns auf dem neuen Weg gewonnenen N-Methyl-pyrrolidin- $\alpha, \alpha'$ -diessigsäure-diäthylester derselben Esterkondensation mit Natrium unterworfen und hierbei in einer Ausbeute von ca. 13% ebenfalls Tropinon erhalten. Die Base wurde als Pikrat isoliert und charakterisiert.

Die beschriebene Reaktionsfolge ist eine neue, einfache Tropinon-synthese.

Wir danken Herrn Dr. P.D. *H. Schmid* für Mithilfe bei der letzten Reaktionsstufe der beschriebenen Synthese.

### Experimenteller Teil.

Hexadien-(1,5)-dicarbonsäure-(1,6) (Formel II).

60 g  $\gamma$ -Brom-crotonsäure-methylester wurden in 500 cm<sup>3</sup> Benzol gelöst, 100 g feinpulverisiertes, trockenes, „molekulares“ Silber<sup>2)</sup> zugesetzt und das Reaktionsgemisch

<sup>1)</sup> A. 422, 15 (1920).

<sup>2)</sup> Aus Silberchlorid dargestellt; vgl. *L. Vanino*, B. 31, 1763 (1898).

unter häufigem Schütteln 3½ Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Hierauf gab man weitere 80 g Silber hinzu, kochte 4 Stunden, trug erneut 80 g Silber ein und erhitzte weitere 10 Stunden. Die vom Silberbromid und Silber abfiltrierte Lösung enthielt nunmehr nur noch Spuren von Bromverbindungen. Sie wurde durch Destillation vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand im Hochvakuum im Kugelrohr rektifiziert.

Vorlauf	destilliert unter 0,05 mm zw. 60— 85° (Luftbadtemperatur)
Hauptfraktion	„ „ 0,05 mm „ 86— 90° „
Nachlauf	„ „ 0,05 mm „ 90—105° „

Aus dem Nachlauf liess sich bei der zweiten Destillation noch eine gewisse Menge vom Siedepunkt der Hauptfraktion abtrennen.

$C_{10}H_{14}O_4$	Ber. C 60,57	H 7,12%
(198,16)	Gef. „ 60,02	„ 7,14%

Es handelt sich um eine Mischung des Hexadien-(1,5)-dicarbonsäure-(1,6)-dimethylesters mit einer isomeren Verbindung.

10 g dieses Roh-Esters wurden mit 2 Äquivalenten wässriger Natronlauge (4,0 g NaOH in 50 cm<sup>3</sup> Wasser) auf 55—60° erhitzt, bis sich eine homogene Lösung gebildet hatte. Diese wurde hierauf mit konz. Salzsäure angesäuert, wobei eine starke Fällung auftrat. Wir schüttelten das Reaktionsgemisch mit Äther aus, wobei ein Teil des Niederschlags in den Äther ging, ein anderer ungelöst blieb. Letzteren haben wir abfiltriert und dreimal aus kochendem Wasser umkrystallisiert.

Die Verbindung ist eine farblose, gut krystallisierte Substanz, die bei 241—243° ohne starke Zersetzung schmilzt. Nach der Analyse und ihrem chemischen Verhalten handelt es sich um die Hexadien-(1,5)-dicarbonsäure-(1,6) (Formel II).

$C_8H_{10}O_4$	Ber. C 56,43	H 5,92%
(170,08)	Gef. „ 56,31	„ 6,01%

0,5 g nahmen bei der Hydrierung in 100 cm<sup>3</sup> absolutem Äthanol mit 70 mg PtO<sub>2</sub> als Katalysator 149 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub> auf (0°, 760 mm); berechnet für 2 Kohlenstoffdoppelbindungen: 131,6 cm<sup>3</sup>. — Als Reduktionsprodukt wurde nach dem Verdampfen des Lösungsmittels Korksäure erhalten (Smp. 144° C).

Der oben erwähnte Ätherextrakt hinterliess nach dem Verdampfen des Lösungsmittels einen krystallisierten Rückstand, den wir dreimal aus kochendem Wasser umkrystallisierten. Die Verbindung schmolz dann bei 145—146°. Ihre Analyse zeigte, dass sie mit der Hexadien-(1,5)-dicarbonsäure-(1,6) isomer ist.

$C_8H_{10}O_4$	Ber. C 56,43	H 5,92%
(170,08)	Gef. „ 56,26	„ 5,91%

#### Hexadien-(1,5)-dicarbonsäure-(1,6)-diäthylester.

Da die Hexadien-(1,5)-dicarbonsäure-(1,6) vom Zers.-Punkt 241—243° wegen ihrer geringen Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln für weitere Umsetzungen wenig geeignet schien, haben wir ihren Diäthylester dargestellt.

Zu diesem Zweck wurden 10 g der Säure in 500 cm<sup>3</sup> absolutem Äthanol am Rückflusskühler gekocht und gleichzeitig trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Nachdem sich die Säure gelöst hatte, was nach ca. 3 Stunden Erhitzen eingetreten war, haben wir das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, den Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther ausgezogen. Der Ätherextrakt hinterliess nach dem Verdampfen des Lösungsmittels den Diäthylester der Hexadien-(1,5)-dicarbonsäure-(1,6), den wir im Kugelrohr destillierten. Nach einem kleinen Vorlauf ging dieser Ester unter 0,05 mm Druck bei der Luftbadtemperatur 102—106° über.

$C_{12}H_{18}O_4$	Ber. C 63,69	H 8,02%
(226,14)	Gef. „ 63,84	„ 8,17%

$\beta$ ,  $\beta'$ -Dibrom-korksäure-diäthylester (Formel III).

3 g Hexadien-(1,5)-dicarbonsäure-(1,6)-diäthylester wurden in 50 cm<sup>3</sup> bei 0° mit Bromwasserstoff gesättigtem Eisessig 60 Stunden bei 0° im Eisschrank stehengelassen. Hierauf goss man die Lösung auf Eis, nutschte das ausgeschiedene Bromierungsprodukt ab und krystallisierte es aus absolutem Alkohol um. Smp. 87°.

$C_{12}H_{20}O_4Br_2$	Ber. C 37,11	H 5,19%
(388,16)	Gef. „ 37,59	„ 5,10%

N-Methyl-pyrrolidin- $\alpha$ , $\alpha'$ -diessigsäure-diäthylester (Formel IV).

10 g  $\beta\beta'$ -Dibrom-korksäure-diäthylester wurden mit 2,5 g Methylamin in 100 cm<sup>3</sup> Äthanol 7 Stunden im Bombenrohr auf 100° erhitzt. Hierauf verdampften wir die Flüssigkeit im Vakuum, nahmen den Rückstand in wenig wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf und extrahierten die Flüssigkeit erschöpfend mit Äther. In die ätherische Lösung wurde trockener Chlorwasserstoff in geringem Überschuss eingeleitet, der Äther verdampft, der Rückstand in wenig absolutem Alkohol gelöst und die Lösung mit trockenem Äther bis zur beginnenden Trübung versetzt. Beim Stehen im Eisschrank schied sich das Hydrochlorid des N-Methyl-pyrrolidin- $\alpha$ , $\alpha'$ -diessigsäure-diäthylesters in farblosen Krystallen ab. Smp. 116°.

$C_{13}H_{24}O_4NCl$	Ber. C 55,16	H 8,17	N 4,77%
(293,21)	Gef. „ 55,17	„ 7,97	„ 4,60%

Die aus dem Hydrochlorid freigesetzte Base destillierte im Kugelrohr unter 0,02 mm Druck bei 98° Luftbadtemperatur. Farbloses Öl.

Tropinon aus N-Methyl-pyrrolidin- $\alpha$ , $\alpha'$ -diessigsäure-diäthylester<sup>1)</sup>.

0,21 g Natrium wurden unter trockenem Xylol sehr fein pulverisiert. Man goss das Xylol ab und wusch einmal mit reinem, über Natrium destilliertem p-Cymol nach. Zu dem in p-Cymol aufgeschlemmten Natriumpulver fügte man 1,015 g N-Methylpyrrolidin- $\alpha$ , $\alpha'$ -diessigsäure-diäthylester, verdünnt mit 1 cm<sup>3</sup> p-Cymol. Die Gesamtmenge des p-Cymols betrug etwa 5 cm<sup>3</sup>. Die Reaktion wurde in einem kleinen Kölbchen vorgenommen, das mit einem Einleitungsrohr (für Stickstoff), mit einem Thermometer und mit einem, ein Calciumchloridrohr tragenden Ableitungsrohr versehen war.

Wir haben das Reaktionsgemisch unter Durchleiten von reinem, mit P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrockneten Stickstoff langsam erhitzt. Bei 158–160° Innentemperatur setzte die Reaktion ein, die sich durch Dunkelfärbung der Lösung und Wasserstoffentwicklung zu erkennen gab. Man hielt die Masse so lange bei der genannten Temperatur, bis die Reaktion beendet war, was ca. 10 Minuten beanspruchte. Hierauf goss man die Reaktionslösung auf eine Mischung von Eis, 10-proz. Schwefelsäure und Äther. Nach beendeter Zersetzung trennte man die Ätherschicht im Scheidetrichter ab, filtrierte die wässrige Phase und schüttelte die Ätherschicht zweimal mit 10-proz. Schwefelsäure aus. Die vereinigten Schwefelsäureauszüge haben wir nach der Zugabe von 2 cm<sup>3</sup> 50-proz. Schwefelsäure unter Durchleiten von Stickstoff so lange zum Sieden erhitzt, bis eine Probe der Lösung mit Eisen(III)-chlorid keine Farbreaktion mehr zeigte (vorher intensive Violett-färbung). Hierauf wurde sie unter Kühlung mit 40-proz. wässriger Kalilauge alkalisch gemacht und im Extraktor mit Äther erschöpfend ausgezogen. Den Ätherauszug hat man mit festem Kaliumhydroxyd getrocknet, filtriert und mit einer ätherischen Pikrinsäurelösung in geringem Überschuss versetzt. Das ausgefallene Pikrat des Tropinons wurde abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus Wasser umkrystallisiert. Ausbeute 180 mg. Die Verbindung krystallisierte in schönen Nadeln, die bei 217–218° unter Zersetzung schmolzen (*Willstätter* und *Bommer* fanden den Smp. 220°).

$C_{14}H_{16}O_8N_4$	Ber. C 45,63	H 4,38%
(368,14)	Gef. „ 45,60	„ 4,41%

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

<sup>1)</sup> Vgl. *Willstätter* und *Bommer*, A. **422**, 29 (1920).