

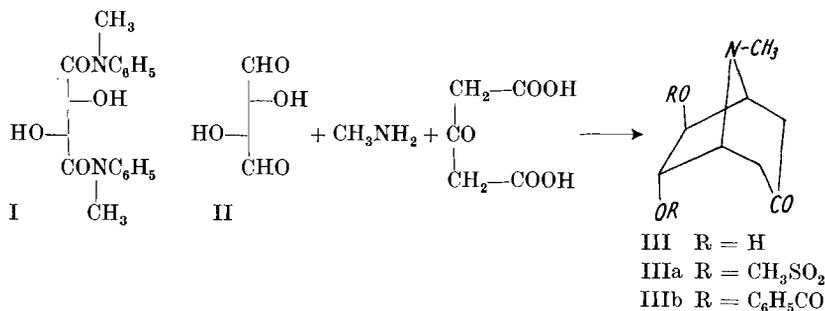
100. Synthese von *S*(+)-6,7-Dihydroxy-3-tropanon

von E. Hardegger und H. Furter.

(29. III. 57.)

R. Stern & H. H. Wasserman beabsichtigen, am 8. April 1957 vor der Amerikanischen Chemischen Gesellschaft, Division of Organic Chemistry, über „Die Synthese von optisch aktivem trans-6,7-Dihydroxy-3-tropanon“ vorzutragen¹⁾. Dies veranlasst uns zu einer kurzen Mitteilung über denselben Gegenstand.

Das optisch aktive, positiv drehende trans-6,7-Dihydroxy-3-tropanon (III), welches an C-6 und C-7 konfigurativer der *D*-Weinsäure entspricht, kann nach dem Nomenklaturvorschlag von *R. S. Cahn, C. K. Ingold & V. Prelog*²⁾ als *S*(+)-6,7-Dihydroxy-3-tropanon bezeichnet werden. Das Präparat III, welches sich möglicherweise zur Synthese von Scopinon³⁾ bzw. Scopolamin⁴⁾ und ähnlich gebauten Verbindungen eignet, wurde wie folgt hergestellt.



Nach der Methode von *F. Bodroux*⁵⁾ wurde *N*-Methylanilin zunächst mit Äthylmagnesiumbromid und anschliessend mit *D*-Weinsäure-diäthylester in ca. 60-proz. Ausbeute zum kristallisierten *D*-Weinsäure-bis-*N*-methylanilid (I) umgesetzt. Reduktion des Bis-*N*-methylanilids I mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran führte, wie nach analogen Beispielen zu erwarten war⁶⁾, nach dem Ansäuern zu einer *D*-Weinsäure-dialdehyd (II) enthaltenden Mischung.

Die Umsetzung des *D*-Weinsäure-dialdehyds (II) zu *S*(+)-6,7-Dihydroxy-3-tropanon (III) erfolgte unter Verwendung der vorstehend erwähnten Mischung über eine *Mannich*-Kondensation mit Methyl-

¹⁾ Chemical & Eng. News **35**, No. 7, 98 (1957).

²⁾ Experientia **12**, 81 (1956).

³⁾ Vgl. dazu *J. Meinwald & O. L. Chapman*, J. Amer. chem. Soc. **79**, 665 (1957).

⁴⁾ Vgl. *G. Fodor, J. Toth, I. Koczor, P. Dobo & I. Vince*, Chemistry & Ind. **1956**, 764.

⁵⁾ Vgl. *H. L. Bassett & C. R. Thomas*, J. chem. Soc. **1954**, 1188.

⁶⁾ Vgl. *F. Weygand, G. Eberhardt, H. Linder, F. Schäfer & J. Eigen*, Angew. Chem. **65**, 525 (1953).

amin und Acetondicarbonsäure nach *Robinson-Schöpf*⁷⁾). Die Kondensation wurde auf Grund der Untersuchungen von *C. Schöpf & W. Arnold*⁸⁾ analog der Synthese des meso-6,7-Dihydroxy-(OH, N-cis)-3-tropanons⁹⁾ bei 25° in Citratpuffer von pH 5 angesetzt. Mit fortschreitender Kondensation stieg das pH auf 6,8.

Nach der im experimentellen Teil angegebenen Isolierungsmethode fiel das Dihydroxytropanon III in sehr reinem Zustand an; die Kondensation verlief also ohne jede Racemisierung. Die Ausbeute an reinem Dihydroxytropanon betrug 20%, berechnet auf das Weinsäure-methylanilid, also schätzungsweise 40–60% in bezug auf den nicht in reiner Form isolierten D-Weinsäuredialdehyd. Kondensationsversuche bei pH 4 gaben kein Dihydroxytropanon III.

Das bei 182° schmelzende, positiv drehende Dihydroxytropanon III wurde als Pikrat, Dimesylderivat IIIa und Pikrat des Dibenzoylderivates IIIb charakterisiert. Das unbeständige Dimesylderivat (Smp. 131°) zersetzte sich im Verlauf einiger Wochen. Die im Hochvakuum ohne Zersetzung destillierbare Dibenzoyl-Base IIIb konnte noch nicht kristallisiert erhalten werden.

Wir danken der *F. Hoffmann-La Roche & Cie. AG.* in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹⁰⁾.

D-Weinsäure-bis-N-methylanilid (I) aus D-Weinsäure-diäthylester. Zu einer *Grignard*'schen Lösung aus 475 g Äthylbromid und 106 g Magnesium in 2 l Äther wurden unter Rückflusskühlung im Verlauf von 1 Std. 470 g frisch destilliertes Methylanilin gegeben. Die Mischung wurde bis zur Beendigung der Gasentwicklung (1 Std.) unter Rückfluss gekocht und dann auf 20° abgekühlt. Nun wurden 150 g D-Weinsäure-diäthylester innerhalb 30 Min. zusetropft, wobei ein Niederschlag entstand und die Mischung erneut zum Sieden kam. Nach der Zugabe wurde 1 Std. unter Rückfluss gekocht, abgekühlt und unter Umschütteln soviel 2-n. Salzsäure zugefügt, bis sich der Niederschlag aufgelöst hatte und zwei klare Schichten entstanden waren. Die obere, ätherische Schicht wurde verworfen, da sie nur sehr wenig Bis-N-methylanilid I neben viel Methylanilin enthielt. Die untere, wässrige Schicht wurde dreimal mit dem gleichen Volumen Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroform-Auszüge enthielten 150 g rohes Bis-N-methylanilid I. Aus Benzol kristallisierte das Präparat in weissen Nadeln vom Smp. 152°. $[\alpha]_D = -28,4^\circ$ ($c = 1$ in Benzol).

$C_{18}H_{20}O_4N_2$ Ber. C 65,85 H 6,14% Gef. C 65,92 H 6,22%

Reduktion des D-Weinsäure-bis-N-methylanilids (I) zum D-Weinsäuredialdehyd (II). 32,8 g D-Weinsäure-bis-N-methylanilid (I) wurden in 330 cm³ frisch destilliertem absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Zu der auf –10° gekühlten, stark vibrierten Lösung wurden im Verlauf einer Std. portionenweise 5,7 g Lithiumaluminiumhydrid gegeben, so dass die Temperatur nie über 0° stieg. Die Mischung wurde noch 7 Std. unter mässigem Vibrieren bei 0° gehalten und dann bei starker Kühlung mit verdünnter

⁷⁾ *R. Robinson*, *J. chem. Soc.* **111**, 762 (1917); *C. Schöpf & G. Lehmann*, *Liebigs Ann. Chem.* **518**, 1 (1935).

⁸⁾ *Liebigs Ann. Chem.* **558**, 109 (1947); *J. C. Sheehan & B. M. Bloom*, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 3825 (1952).

⁹⁾ Zur Konfiguration vgl. *G. Fodor, J. Toth & I. Vince*, *Helv.* **37**, 907 (1954).

¹⁰⁾ Alle Smp. sind korrigiert.

und später mit konz. Salzsäure vorsichtig auf pH 2 angesäuert, anschliessend mit 0,1-n. Natronlauge auf pH 5 eingestellt. Der D-Weinsäuredialdehyd (II) wurde in dieser Form weiter verarbeitet.

S(+)-6,7-Dihydroxy-3-tropanon (III). 22 g Acetondicarbonsäure wurden in 160 cm³ Wasser gelöst, mit 1-n. Natronlauge auf pH 5 gebracht und mit der Lösung des D-Weinsäuredialdehyds zusammen zu einem Puffer aus 69,5 g Citronensäure in 675 cm³ 1-n. Natronlauge gegeben. Nun wurden noch 6,7 g Methylamin-hydrochlorid in wenig Wasser zugefügt und die Mischung 3 Tage bei 25° gehalten.

Zur Isolierung des Dihydroxytropanons III wurde die Reaktionslösung mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht und auf dem Wasserbad im Vakuum eingengt, bis das Wasserdampf flüchtige Methylanilin abgetrennt war. Die Lösung wurde dann mit Pottasche gesättigt und mehrere Tage mit Äther extrahiert, wobei der grösste Teil des Dihydroxytropanons aus dem Äther kristallisierte. Das Präparat kristallisierte aus Alkohol-Benzol in weissen Nadeln vom Smp. 182—183°. Ausbeute 3,5 g. $[x]_D^{20} = +43,5^{\circ}$ ($c = 1$ in Feinsprit); $= +18^{\circ}$ ($c = 1$ in n. HCl).

$C_8H_{13}O_3N$	Ber. C 56,12	H 7,65	N 8,18%
	Gef. „ 56,09	„ 7,58	„ 8,23%

Pikrat von III. 50 mg Dihydroxytropanon III wurden in wenig Alkohol gelöst und mit 2 cm³ gesättigter alkoholischer Pikrinsäure versetzt. Das in feinen Nadeln kristallisierende Pikrat wurde aus Äthanol umkristallisiert. Smp. 209—211° (u. Zers.).

$C_{14}H_{16}O_{10}N_4$	Ber. C 42,00	H 4,03	N 14,00%
	Gef. „ 42,03	„ 3,98	„ 13,91%

S-6,7-Dimesyloxy-3-tropanon (IIIa). 100 mg Dihydroxytropanon III wurden in 0,5 cm³ wasserfreiem Pyridin bei -5° mit 150 mg Mesylchlorid versetzt. Die Mischung wurde 24 Std. bei 0° gehalten. Nach Zugabe von 3 cm³ Wasser wurde mit Salzsäure angesäuert und mit Essigester ausgeschüttelt. Das Dimesylderivat (170 mg) kristallisierte aus Äthanol in Plättchen vom Smp. 131°. Die Substanz zersetzte sich unter Braunfärbung innerhalb 3—4 Wochen.

$C_{10}H_{17}O_7NS_2$	Gef. C 36,69	H 5,23	N 4,28%
	Gef. „ 36,89	„ 5,24	„ 4,24%

Pikrat des Dibenzoyltropanons IIIb. 50 mg Dihydroxytropanon III wurden in 1 cm³ wasserfreiem Pyridin gelöst und bei 0° mit 0,6 g Benzoylchlorid versetzt. Die Mischung wurde 12 Std. bei Zimmertemperatur gehalten, dann mit 5 cm³ 5-proz. Kaliumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Essigester ausgeschüttelt. Das ölige Dibenzoylderivat IIIb destillierte im Hochvakuum bei 105—110° (Kugelrohr). Das Destillat (70 mg) wurde in wenig Alkohol mit alkoholischer Pikrinsäure versetzt. Das schwerlösliche Pikrat wurde aus Methylcellosolve umkristallisiert. Smp. 206—208°.

$C_{28}H_{24}O_{12}N_4$	Ber. C 55,26	H 3,98%	Gef. C 55,55	H 4,27%
-------------------------	--------------	---------	--------------	---------

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. Manser) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Aus D-Weinsäure-diäthylester hergestelltes D-Weinsäure-bis-N-methylanilid wurde mit Lithiumaluminiumhydrid zu D-Weinsäuredialdehyd reduziert und letzterer mit Methylamin und Acetondicarbonsäure zu *S*(+)-6,7-Dihydroxy-3-tropanon (III) umgesetzt. Vom optisch aktiven Dihydroxytropanon III wurden drei kristallisierte Derivate hergestellt.

Organ.-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.