

Über den Tropin-benzilsäureester.

Von

O. Hromatka, C. Csoklich und I. Hofbauer.

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 21. Aug. 1952. Vorgelegt in der Sitzung am 16. Okt. 1952.)

Trotz einer sehr großen Zahl von Untersuchungen zur Synthese spasmolytisch wirksamer Verbindungen hat die Herstellung zentral nach Art des Atropins wirkender Spasmolytika noch immer nicht an Interesse verloren. Der eine von uns (O. H.) hatte vor längerer Zeit in der Alkaloidforschungsabteilung der Chem. Fabrik *E. Merck*, Darmstadt, auf Veranlassung von *O. Wolfes* den ψ -Tropin-benzilsäureester hergestellt¹, dessen Hydrochlorid sich durch besonders günstige spasmolytische Eigenschaften auszeichnete². Der Benzilsäureester des Tropins wurde zwar bereits kurz in der Literatur erwähnt³, aber außer der Angabe, daß die Base aus Äther und Benzol in Prismen kristallisiert und beim Erhitzen viel Tropin mit Benzilsäure oder deren Methylester und wasserentziehenden Mitteln erhalten worden sei, wurden keine experimentellen Ergebnisse veröffentlicht.

Die vorliegenden Untersuchungen wurden ausgeführt, um die unzureichenden Angaben der französischen Autoren zu ergänzen und einen rationellen Weg zur Herstellung dieser Verbindung, die zu den wirksamsten Spasmolytika vom Atropintyp überhaupt gehört⁴, in größerer Menge zu finden.

Das als Ausgangsmaterial benötigte Tropin wird zumeist durch Verseifung von Atropin oder Hyoscyamin gewonnen. Auch die synthetische Herstellung über Tropinon ist möglich. Die Reduktion von Tropinon

¹ D. R. P. Nr. 655404, Kl. 12p vom 14. I. 1938.

² *F. Th. v. Brücke* und *H. Jessorer*, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **190**, 515 (1938).

³ *A. Petit* und *M. Polonovsky*, Bull. Soc. chim. France (3) **9**, 1015 (1893).

⁴ Die Ergebnisse pharmakologischer und klinischer Untersuchungen werden von anderer Seite demnächst veröffentlicht werden.

zu Tropin bereitete lange Zeit große Schwierigkeiten, da gleichzeitig ψ -Tropin und Tropan gebildet wurden und die Isolierung mühsam war. Doch wird die Abtrennung des ψ -Tropins leicht, wenn man das in n-Butanol schwerlösliche Hydrochlorid vom Schmp. 282° (Zers.) zu diesem Zwecke verwendet. Nach einem Patent von *Merck & Co.*, Rahway⁵, entsteht bei der katalytischen Hydrierung von Tropinon in Alkohol mit *Raney-Nickel* ausschließlich Tropin. Es sei bemerkt, daß auch bei der Hydrierung des Tropinons in wäßriger Lösung mit *Raney-Nickel* oder Nickel auf Bimsstein und Kieselgur ausschließlich Tropin in fast quantitativer Ausbeute entsteht, während in mineralsaurer Lösung und Platinoxid oder Platinkohle als Katalysator überwiegend ψ -Tropin gewonnen wird. Trotzdem dürfte die Synthese des Tropins auch heute noch nicht mit der Gewinnung aus Pflanzen konkurrieren können.

Die Herstellung aus der Droge (*Atropa Belladonna*) vereinfachten wir insoweit, als wir auf eine Isolierung von Atropin, auch in technischer Reinheit, überhaupt verzichteten. Ein durch Extraktion von Radix und Folia *Belladonnae* mit Alkohol hergestellter Spissumextrakt⁶ wurde mit 5%iger Salzsäure behandelt. Während die Verseifung des Hyoscyamins zum Tropin natürlich auch bei der folgenden Behandlung mit Lauge eintreten würde, ist der Vorteil des Erhitzens mit Salzsäure, daß ein großer Teil von später unangenehmen Ballaststoffen als fast koksartige Fällung leicht abgetrennt werden kann.

Das Filtrat dieser Stoffe wird alkalisiert und mit Wasserdampf destilliert. Als Aminoalkohol geht das Tropin zwar nicht sehr schnell über; trotzdem ist diese Methode einfacher und gibt ein reineres Rohprodukt als die Extraktion mit Lösungsmitteln. Nach dem Eindampfen des salzsauer gemachten Destillats wird der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen, stark alkalisch gemacht und das jetzt kleine Flüssigkeitsvolumen im Extraktor mit Äther extrahiert. Da für das günstigste Verfahren zur Bildung des Tropinbenzilsäureesters *wasserfreies* Tropin nötig ist, ist auf die Trocknung besonderer Wert zu legen.

Wenn auch Hyoscyamin das Hauptalkaloid der *Atropa Belladonna* ist, so ist es doch bemerkenswert, daß das auf diese einfache Weise erhaltene Tropin fast keine Nebenbasen enthält. Die Ausbeute liegt immer etwas höher, als sich durch Umrechnung aus der nach dem D. A. B. 6, Erg.-Bd., S. 129, analytisch bestimmten Hyoscyaminmenge ergibt. Allerdings hatte die für unseren im experimentellen Teil beschriebenen Großversuch verwendete, in Oberösterreich gesammelte *Atropa Bella-*

⁵ *Jacob van de Kamp* und *Meyer Sletzinger*, U. S. P. 2366760 vom 9. I. 1945 [Chem. Abstr. 39, 2080 (1945)].

⁶ Wir danken der Arzneimittelfabrik Dr. *Kutiak* u. Co., Wien, für die Herstellung größerer Extraktmengen und die sonstige freundliche Unterstützung dieser Arbeit auch an dieser Stelle bestens.

donna einen weit unter den Literaturangaben liegenden Alkaloidgehalt. Aus 11,8 kg Folia Belladonnae und 9,8 kg Radix Belladonnae, die zusammen aufgearbeitet worden waren, konnten 16,3 g Tropin gewonnen werden.

Für die Herstellung des Tropinbenzilsäureesters bewährte sich eine Arbeitsweise, die man aus den knappen Angaben von *Petit* und *Polonovsky* entnehmen konnte, ebenso wenig, wie die Umesterung von Benzilsäuremethylester mit Tropin ohne Katalysator. Auch das für die Herstellung des *ψ*-Tropin-benzilsäureesters nach dem D. R. P. Nr. 655404 günstigste Verfahren, nämlich die Umsetzung von *ψ*-Tropin · HCl mit Diphenylchloroessigsäurechlorid und Austausch des Cl gegen OH bewährte sich bei der epimeren Verbindung nicht. Die Veresterung tritt erst bei 160°, also bei einer 20° höheren Temperatur ein, wobei schon Nebenreaktionen unter Bildung dunkler Harze stattfinden. Außerdem ist die Verwandlung des zuerst entstandenen Diphenylchloroessigesters in den Benzilsäureester, der bei der Verbindung des *ψ*-Tropins schon beim Fällen der Base bei Zimmertemperatur vollständig eintritt, bei der entsprechenden Tropinverbindung sehr schwierig zu erreichen. Durch fraktionierte Kristallisation des Reaktionsproduktes kann man verlustreich die Hydrochloride von Tropin-benzilsäureester und Tropin-diphenylchloroessigesters isolieren. Dieser auffallende Unterschied läßt sich auch durch Modellbetrachtungen, der die neuen Erkenntnisse von *Fodor*⁷ über die Struktur von Tropin (trans-Form) und *ψ*-Tropin (cis-Form) zugrunde liegen, nicht zwanglos deuten.

Der günstigste Weg zur Herstellung des Tropinbenzilsäureesters ist die Umesterung des Benzilsäureäthylesters mit Tropin unter Verwendung von Natrium, die in ähnlichen Reaktionen auch von *Northey* und *Hultquist*⁸ verwendet worden war.

Experimenteller Teil.

Tropin.

1680 g Extrakt, der durch Alkoholextraktion von 11,8 kg Blättern und 9,8 kg Wurzeln von *Atropa Belladonna* hergestellt worden war, wurden mit 5040 ml 5%iger Salzsäure 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und anschließend der noch im Extrakt enthaltene Alkohol am absteigenden Kühler abdestilliert. Schwarze, feste Harze wurden abgesaugt und mehrmals mit 5%iger Salzsäure ausgekocht. Die vereinigten Filtrate wurden auf 3000 ml eingedampft, mit techn. Ätzkali sehr stark alkalisch gemacht und mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wurde mit 2 n HCl neutralisiert (Methylrot) und die Beendigung der Destillation aus dem Säureverbrauch erkannt. Das farblose Destillat wurde nach Zufügen eines kleinen Salzsäureüberschusses

⁷ *G. Fodor*, Nature **169**, 462 (1952).

⁸ *E. H. Northey* und *M. E. Hultquist* (to Amer. Cyanamid Co.), U. S. P. 2475852 (1949) [Chem. Abstr. **43**, 9086b (1949)].

eingedampft, der Rückstand in 250 ml Wasser gelöst, mit Ätzkali gesättigt und in einem Extraktionsapparat mit Äther erschöpfend extrahiert. Die Ätherlösung wurde mit Ätzkali in Plätzchenform gut getrocknet, eingedampft und der Rückstand bei 10 Torr im Säbelkolben destilliert. Nach einem geringen Vorlauf ging die Hauptmenge bei 113 bis 117° über und kristallisierte in der Vorlage.

1,43 g dieser Verbindung brauchen 9,99 cem n-HCl, so daß die Base 98,5% Tropin enthält. Die Ausbeute betrug 16,54 g mit 16,3 g Tropin oder 1,01% der Extraktmenge.

In einer Doppelbestimmung wurde nach D. A. B. 6, Erg.-Bd., S. 129, der Hyoscyamingehalt bestimmt. Aus diesem errechnet sich ein Tropingehalt des Extrakts von 0,988 bzw. 0,943%, was mit der präparativen Ausbeute gut übereinstimmt.

Tropin-2,4-dinitrophenolat. Tropin wurde in Ätherlösung mit 2,4-Dinitrophenol versetzt, die gelben Kristalle aus wenig absol. Alkohol umkristallisiert (Eiskühlung) und mit Äther gewaschen. Schmp. 176,5 bis 177°.

Tropin-p-nitrophenolat. Tropin wurde in Ätherlösung mit p-Nitrophenol versetzt. Die anfangs ölige Fällung kristallisierte und wurde aus einer Mischung von Aceton-Äther umkristallisiert (Eiskühlung). Schmp. 111°.

Beide Salze sind, da sie ohne Zersetzung schmelzen, zur Charakterisierung des Tropins gut geeignet.

Tropin-benzilsäureester.

(Weg 1): In einem Langhalskolben wurden 54,8 g Benzilsäureäthylester (0,214 Mol.) unter möglichstem Ausschluß von Luftfeuchtigkeit mit 15,1 g Tropin (0,107 Mol.) und 0,3 g Natriumspänen versetzt, auf 12 Torr evakuiert und in einem Ölbad (125 bis 130°) erhitzt. Durch Verdampfen des gebildeten Äthanols schäumte die Schmelze anfangs heftig. Die Erhitzung wurde 30 Stdn. bis zur Beendigung jeder Gasblasenbildung fortgesetzt. Die heiße Schmelze wurde in verd. Salzsäure gegossen und durch Rühren gelöst. Durch Ausschütteln mit Äther wurden nichtbasische Verbindungen (Benzilsäureäthylester usw.) entfernt. Durch Zugabe von Ammoniak zur wäbr. Lösung wurde kristallisierter Tropin-benzilsäureester gefällt. Nach einigem Stehen im Eisschrank wurden die Kristalle abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Dieses Rohprodukt wurde zur Entfernung von Verunreinigungen mit wenig Äther ausgekocht und aus Benzol unter Zugabe von etwas Aktivkohle umkristallisiert. Ausbeute 26,6 g (69,7% d. Th.). Schmp. 152 bis 153°. Zur Analyse wurde über P₂O₅ bei 12 Torr getrocknet:

C₂₂H₂₅O₃N (321,43). Ber. C 75,18, H 7,17, N 3,99.

Gef. C 75,25, H 7,21, N 4,05.

Tropin-benzilsäureesterhydrochlorid. 26,6 g Tropinbenzilsäureester wurden mit 270 ml absol. Äthanol versetzt und unter gelinder Erwärmung mit absol. alkohol. Salzsäure angesäuert. Aus der filtrierten Lösung kristallisierte im Eisschrank die Hauptmenge des Hydrochlorids aus. Durch Zusatz von Äther zu den Mutterlaugen oder durch Einengen wurden zweite und dritte Kristalle gewonnen. Ausbeute 25,44 g (86,9% d. Th.). Schmp. 239 bis 240° (Zers.).

(Weg 2): 4,2 g Tropin und 9,0 g Benzilsäuremethylester wurden im Langhalskolben bei einer Ölbadtemp. von 120 bis 130° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in verd. Salzsäure und Äther gelöst und die salzsaure Lösung mehrmals ausgeäthert. Mit Ammoniak wurden 0,25 g Basen gefällt; auf dieses noch nicht umkristallisierte Rohprodukt bezogen, betrug die Ausbeute nur 2,4% d. Th. Die Umesterung ohne Katalysator ist also ungeeignet.

(Weg 3): 8,9 g Tropin · HCl wurden mit 16,0 g Diphenylchloressigsäurechlorid unter Röhren erhitzt. Bei 140° war die Hauptmenge des Hydrochlorids noch nicht gelöst, die Entwicklung von HCl begann erst bei 160° und wurde in 1 Std. bei 170° beendet. Die dunkelbraune heiße Schmelze wurde in dünnem Strahl in Wasser gegossen und unter Zusatz von Äther gelöst. Nach mehrmaligem Ausäthern der salzsauren Lösung wurde diese mit Ammoniak versetzt und die ölige Basenfällung ausgeäthert. Der Ätherrückstand kristallisierte nicht und enthielt Chlor. Anders als beim Pseudo-tropin-benzilsäureester war also der Austausch von Cl gegen OH nicht oder nur teilweise erfolgt. Auch das Erwärmen der in verd. Essigsäure gelösten Base mit Silberacetat auf 70° bewirkte den Austausch nur zum Teil. Heftigere Bedingungen mußten unterbleiben, um eine Verseifung des Esters zu vermeiden.

Daher wurde die noch immer chlorhaltige Base in absol. Alkohol gelöst, mit alkohol. Salzsäure angesäuert und mit Äther fraktioniert gefällt. Die 1. Fraktion wurde in die Base verwandelt, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Benzol bei 152° schmolz. Der Mischschmp. mit Tropin-benzilsäureester gab zwar keine Depression. Aber auch ψ -Tropin-benzilsäureester, von dem ein Vergleichsmuster nicht verfügbar war, schmilzt ähnlich bei 156°.

Da eine Umlagerung von Tropin in ψ -Tropin unter den sehr heftigen Bedingungen der Veresterung nicht ganz unmöglich erschien, wurde die Unversehrtheit der Tropinstruktur durch die Verseifung des Benzilsäureesters bewiesen:

0,40 g Ester wurden in 20 ml 50%igem Alkohol gelöst und nach Zugabe von 0,50 g NaOH 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Der Alkohol wurde im Vak. abdestilliert, der Rückstand ausgeäthert, mit KOH gesättigt und wieder mehrmals ausgeäthert. Der Ätherrückstand wurde im Kugelrohr (0,5 Torr, 100° Luftbadtemp.) destilliert. Das kristallisierte Destillat zeigte einen Schmp. von 40 bis 50°. Die Substanz wurde als 2,4-Dinitrophenolat des Tropins durch Schmp. und Mischschmp. identifiziert.

Aus den Mutterlaugen des Tropin-benzilsäureester · HCl wurden durch Zusatz von mehr Äther Kristalle gefällt, die nach öfterem raschem Umkristallisieren aus Alkohol und Fällern mit Äther bei 203 bis 205° schmolzen. Die Verbindung war das Hydrochlorid des Tropin-diphenylchloressigsäureesters.

$C_{22}H_{25}O_2NCl_2 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ (415,35). Ber. C 63,61, H 6,31, N 3,37, Cl 17,07.
Gef. C 63,70, H 6,21, N 3,20, Cl 16,96.
63,88, 6,24, 3,30, 16,94.

Die zugehörige Base konnte nicht kristallisiert erhalten werden.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. H. Wagner im Mikroanalytischen Laboratorium des I. Chemischen Universitätslaboratoriums ausgeführt.