

Chemie und Biochemie der Tropanalkaloide¹

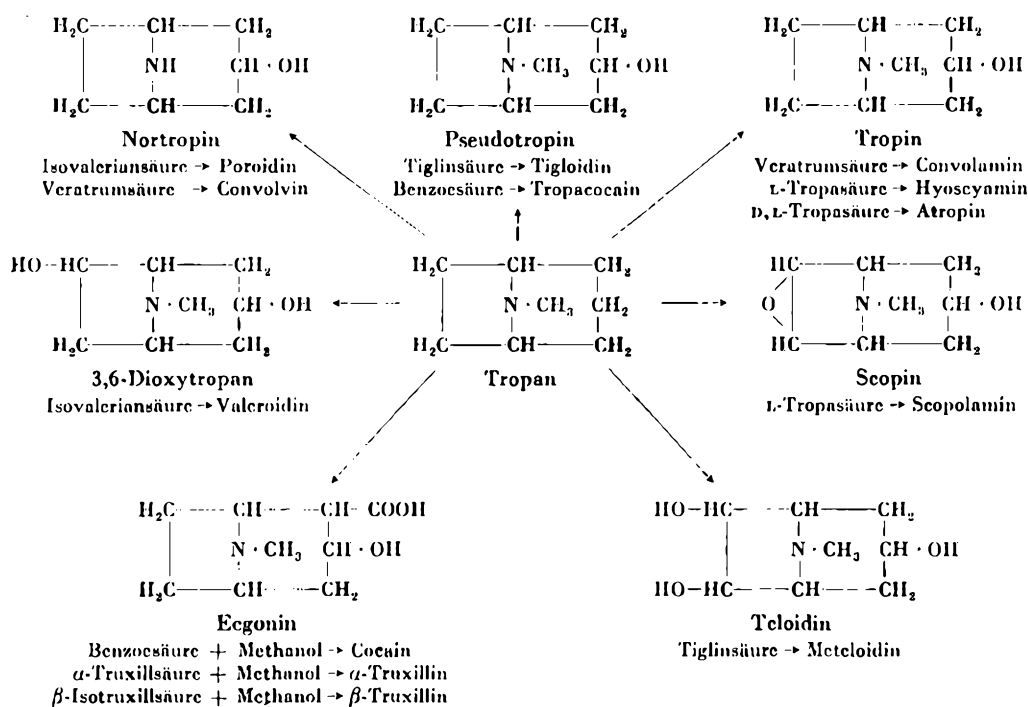
Von Prof. Dr. A. STOLL und Dr. E. JUCKER

Pharmazeutisch-Chemisches Laboratorium Sandoz AG., Basel

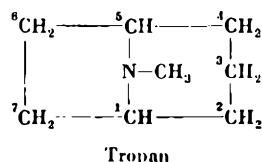
Vor etwa 125 Jahren isolierten unabhängig voneinander die deutschen Forscher MEIN², sowie GEIGER und HESSE³ aus der Tollkirsche das erste Tropanalkaloid Atropin und erschlossen so ein interessantes und wichtiges Gebiet pflanzlicher Heilmittel. Seither sind aus den Solanaceen, Convolvulaceen, Dioscoreaceen und Erythroxylaceen etwa 25 Pflanzenbasen gewonnen worden, die alle esterartig zusammengesetzt sind und daher bei

gruppen können an C6 und an C7 auftreten, ferner ein Epoxydring von C6 nach C7, sowie eine Carboxylgruppe an C2. Der Säurerest der natürlichen esterartigen Tropanalkaloide haftet stets am Hydroxyl des Kohlenstoffatoms 3.

Die folgende schematische Zusammenstellung enthält die wichtigsten Tropanbasen bekannter Struktur und illustriert zugleich ihre gegenseitigen Beziehungen:



der Hydrolyse in eine Säure und ein basisches Spaltstück zerfallen. Die Basen sind Aminoalkohole und leiten sich vom Grundkörper Tropan ab:



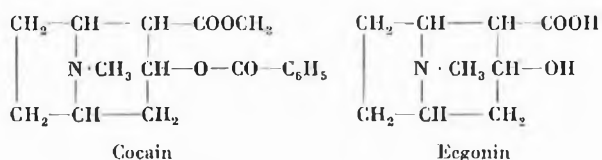
Die einzelnen Alkamine der Tropanbasen unterscheiden sich voneinander durch ihren Sauerstoffgehalt. Alle bis jetzt in der Natur aufgefundenen Tropanderivate tragen an C3 eine Hydroxylgruppe. Weitere Hydroxyl-

Die Tropanalkaloide haben das Interesse der Chemiker und auch der Pharmakologen und Ärzte seit jeher in hohem Maße beansprucht. So ist es verständlich, daß es an Untersuchungen zur Ermittlung ihrer Konstitution und der Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung nicht gefehlt hat. Es kann hier schon erwähnt werden, daß es wenig andere Naturstoffgebiete gibt, bei welchen die Zusammenhänge zwischen chemischem Auf-

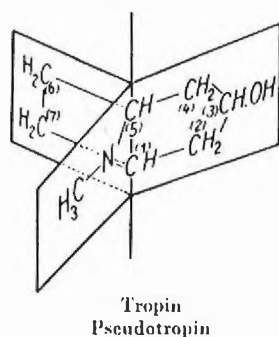
¹ Nach einem Vortrag, gehalten von Dr. E. JUCKER vor der Berner Biochemischen Vereinigung und der Berner Chemischen Gesellschaft am 10. Juni 1954.

² MEIN, *Ann. Chem.* 6 (1833) 67.

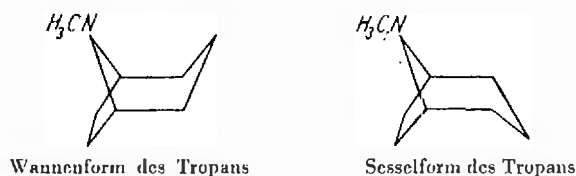
³ PH. L. GEIGER und K. HESSE, *Ann. Chem.* 5 (1833) 43, 6 (1833) 44, 7 (1833) 269.



Nach diesen kurzen Betrachtungen über die klassischen Untersuchungen zur Konstitutionsaufklärung des Tropins und des Egonins möchten wir nun zu den neuesten analytischen Arbeiten übergehen, in deren Verlauf die Konfiguration der einzelnen Tropanalkaloide restlos aufgeklärt werden konnte. Diese stereochemischen Untersuchungen wurden erst in den letzten Jahren durchgeführt; die Grundlage dafür schuf aber WILLSTÄTTER schon um 1900, als es ihm gelang zu zeigen, daß die beiden Aminoalkohole Tropin und Pseudotropin, die bei der Reduktion des Tropinons in wechselndem Mengenverhältnis entstehen, stereoisomer sind. WILLSTÄTTER hat angenommen, daß das Tropanringssystem als auf drei Ebenen verteiltes Gebilde anzusehen ist, und daß es sich beim Tropin und Pseudotropin um *cis-trans*-Isomere handelt, deren Isomerie durch die Lage der an C3 haftenden Hydroxylgruppe in bezug auf die Ebene der Stickstoffbrücke bedingt ist:



Entsprechend dem heutigen Stand des Wissens über die räumlichen Formen von Cyclohexan-Verbindungen müssen wir beim Tropan mit dem Vorliegen einer Wannenform und einer Sesselform rechnen:

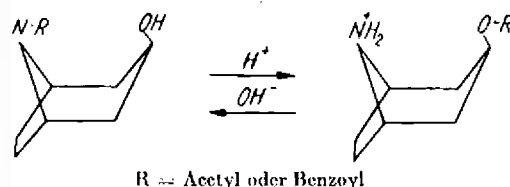


Aus physikalisch-chemischen Untersuchungen scheint für Pseudotropin die Wannenform wahrscheinlicher zu sein als die Sesselform⁹.

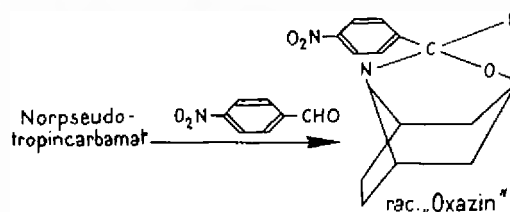
Seit etwa drei bis vier Jahren sind nun an verschiedenen Instituten eingehende Untersuchungen zur Aufklärung der absoluten Konfiguration der Tropanalkaloide durchgeführt worden. Sie sind erst vor wenigen Monaten

zu einem vorläufigen Abschluß gelangt, so daß wir heute über die absolute Konfiguration des Tropins und Pseudotropins, ferner des Valeroidins, Scopolamins, Meteloidins sowie des Cocains und seiner Isomeren Bescheid wissen. Besonders die Lösung dieser Fragen hat die eingangs erwähnten interessanten Beziehungen zwischen Konstitution, Konfiguration und physiologischen Eigenschaften von Tropanverbindungen aufgedeckt. Wir wollen im folgenden versuchen, einen Überblick über die wichtigsten Konfigurationsbeweise zu geben.

FODOR¹⁰ fand, daß N-Acyl-pseudonortropine (Acetyl-, Benzoyl-) unter dem Einfluß von Wasserstoffionen zu O-Acyl-pseudonortropinen umgelagert werden, die ihrerseits bei der Einwirkung von Hydroxylionen wieder N-Acyl-derivate liefern.



Diese Acylwanderungen bleiben beim N-Benzoyl-nortropin aus, so daß für dieses auf *trans*-Lage, für Pseudotropin dagegen auf *cis*-Lage des Hydroxyls zur Stickstoffbrücke geschlossen werden kann. In Anlehnung an die Steroid-Nomenklatur ist der richtige Name für Tropin Tropan-3 α -ol und für Pseudotropin Tropan-3 β -ol. Die Betrachtungen FODORS stehen mit den neuesten Theorien und auch mit der Konformationstheorie im Einklang. Nach der klassischen Lehre ist jedoch als absoluter Konfigurationsbeweis für Tropin bzw. für Pseudotropin nur ein Brückenschlag zwischen dem C3-Hydroxyl und dem Stickstoffatom anzusehen. Ein solcher Brückenschlag gelang vor wenigen Monaten HARDEGGER und OTT¹¹ beim Nor-pseudotropin. Nor-pseudotropincarbamat wurde durch Umsatz mit *p*-Nitrobenzaldehyd in das racemische *p*-Nitrophenyl-tetrahydro-*m*-oxazinderivat übergeführt, was die Befunde FODORS bestätigt.



Parallel mit dem Konfigurationsbeweis des Tropins und Pseudotropins wurde auch die Konfigurationsaufklärung bei komplizierten Substitutionsprodukten des Tropan angestrebt, wobei zunächst das Valeroidinalkamin 3,6-Dioxytropan und das natürliche Scopolamin

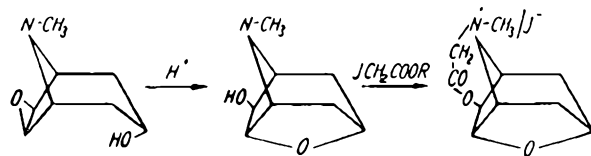
⁹ B. L. ZENITZ, C. M. MARTINI, M. PRIZNAR und F. C. NACHOD, *J. Amer. Chem. Soc.* 74 (1952) 5564.

¹⁰ G. FODOR und K. NÁDOR, *Nature* 169 (1952) 462; *J. Chem. Soc.* 1953, 721.

¹¹ E. HARDEGGER und H. OTT, *Helv. Chim. Acta* 36 (1953) 1186.

zur Untersuchung gelangten. Ein Zusammenhang zwischen diesen beiden Verbindungen konnte von FODOR und seinen Mitarbeitern¹² insofern ermittelt werden, als es ihnen gelang, Scopolamin durch reduzierende Hydrolyse zum racemischen 3,6-Dioxytropin abzubauen, das sich mit dem von uns¹³ aus Äpfelsäuredialdehyd, Methylamin und Acetondicarbonsäure erhaltenen Körper als identisch erwies. Die Auftrennung des aus Scopolamin gewonnenen 3,6-Dioxytropans in die optischen Antipoden (FODOR *et al.*, *l.c.*) lieferte als linksdrehende Komponente das gleiche (-)-3,6-Dioxytropin, das wir durch Reduktion der nach Komponententrennung aus dem totalsynthetischen inaktiven 6-Oxytropinon erhaltenen rechtsdrehenden Komponente dargestellt hatten¹⁴. Dieses stimmte mit dem Valeroidinalkamin in allen Eigenschaften überein.

Da aus Scopin dasselbe 3,6-Dioxytropin wie aus Valeroidin erhältlich ist, ist die Konfiguration beider Verbindungen an C3 die gleiche; auch das bei der Aufspaltung des Oxydrings im Scopolamin entstandene Hydroxyl an C6 ist gleicher Konfiguration wie im Valeroidinalkamin. Es war von früheren Untersuchungen her bereits bekannt, daß bei Einwirkung von Säuren aus Scopin Scopolin entsteht, das einen Sauerstoffring zwischen C3 und C7 besitzt. Dieser Sauerstoffring kann in bezug auf die Stickstoffbrücke nur *trans*-ständig angeordnet sein, womit die *trans*-Lage des Hydroxyls an C3 zum Stickstoff sowohl beim Scopolamin als auch beim Valeroidin bewiesen ist. Andererseits kann geschlossen werden, daß der 6,7-Oxidoring des Scopins und Scopolamins in bezug auf das Stickstoffatom β -ständig (= *cis*) angeordnet ist. Wir können aus dieser Ringschlußreaktion noch den Schluß ziehen, daß für Scopin die Sesselform des Piperidinrings wahrscheinlicher ist als die Wannenform, da der Ringschluß zwischen C7 und C3 nur bei der Sesselform leicht erfolgen kann. Die theoretischen Studien unter Zuhilfenahme der BARTONschen Konformationsanalyse von MEINWALD (1953)¹⁵ und COOKSON (1953)¹⁶ bestätigen die größere Wahrscheinlichkeit der Sesselform. Neuerdings ist es nun FODOR und Mitarbeitern¹⁷ gelungen, die β -Lage des Epoxydrings im Scopin auf eine besonders schöne und einfache Weise direkt zu beweisen:



¹² G. FODOR, O. KOVÁCS und L. MÉSZÁROS, *Research* 5 (1952) 534; G. FODOR und O. KOVÁCS, *J. Chem. Soc.* 1953, 2341.

¹³ A. STOLL, B. BECKER und E. JUCKER, *Helv. Chim. Acta* 35 (1952) 1263.

¹⁴ A. STOLL, A. LINDENMANN und E. JUCKER, *Helv. Chim. Acta* 36 (1953) 1506.

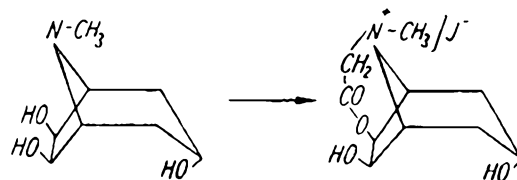
¹⁵ J. MEINWALD, *J. Chem. Soc.* 1953, 712.

¹⁶ R. C. COOKSON, *Chem. & Ind.* 1953, 337.

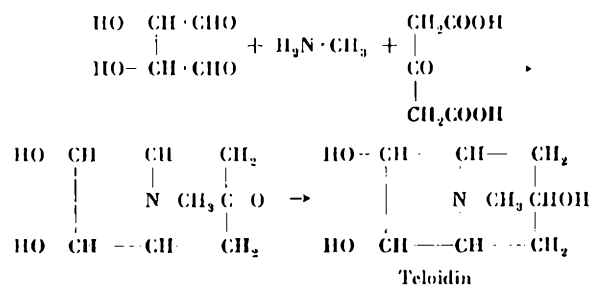
¹⁷ G. FODOR, *Chimia* 8 (1954) 179; Vortrag in der Winterversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Zürich am 28. Februar 1954.

Wie diese Formeln zeigen, wurde Scopin durch Wasserstoffionen in Scopolin übergeführt und dieses mit Jodessigsäureester behandelt. Das dabei entstandene quartäre Lactonsalz ist nur bei *cis*-Lage des C6-Hydroxyls zur Stickstoffbrücke existenzfähig. Der analoge Beweis wurde von den gleichen Forschern auch beim 3,6-Dioxytropin aus Scopin durchgeführt. Das daraus entstandene quartäre Lactonsalz, das an C3 noch eine freie Hydroxylgruppe trägt, ist nur bei β -Lage des C6-Hydroxyls denkbar.

FODOR und Mitarbeiter¹⁷ wandten diese neuartige Umsetzungsreaktion mit Jodessigester auch für den Konfigurationsbeweis des Teloidins an:



Aus der Bildung des quartären Lactonsalzes geht die *cis*-Lage des C6-Hydroxyls des Teloidins hervor. Aus der Synthese des Teloidinons nach SCHÖPF¹⁸ durch Kondensation des Mesoweinsäuredialdehyds mit Methylamin und Acetondicarbonsäure kann aber gefolgert werden, daß die beiden Hydroxyle an C6 und C7 gleichgerichtet

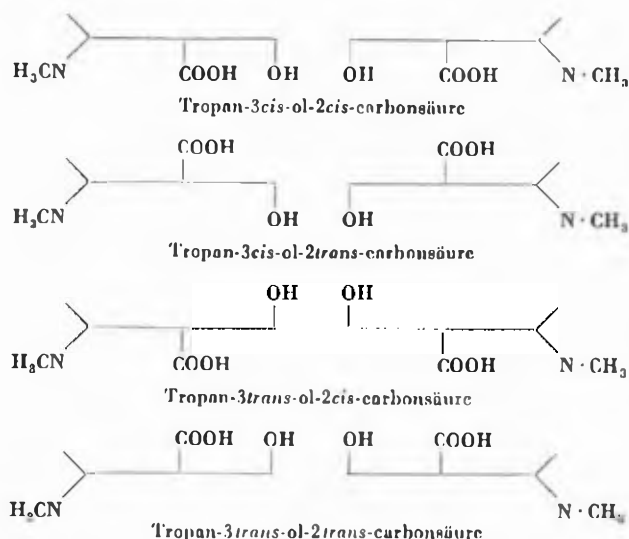


sind. Somit unterscheiden sich Teloidin und Pseudoteloidin, die je nach den angewandten Reduktionsbedingungen aus dem entsprechenden Teloidinon entstehen, lediglich durch Epimerie an C3 und stehen deshalb zueinander im gleichen Verhältnis wie Tropin und Pseudotropin.

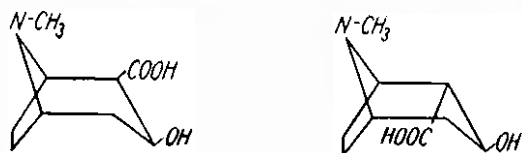
Nachdem wir die Konfigurationsbeweise beim Tropin, Pseudotropin, Valeroidin, Scopin und Teloidin skizziert haben, sei im folgenden auf den bedeutend komplizierteren Konfigurationsbeweis für Ecgonin und somit auch für Cocain eingetreten. WILLSTÄTTER und BOMMER¹⁹ haben bereits 1917 ihre grundlegenden Betrachtungen über die räumlichen Verhältnisse in der Tropangruppe angestellt und gezeigt, daß die Theorie für die Tropan-3-ol-2-carbonsäure acht optisch aktive Formen und somit vier Racemate fordert:

¹⁸ CL. SCHÖPF und W. ARNOLD, *Ann. Chem.* 558 (1947) 109.

¹⁹ R. WILLSTÄTTER und M. BOMMER, *Ann. Chem.* 422 (1921) 15; Diss. M. BOMMER, Zürich 1917.



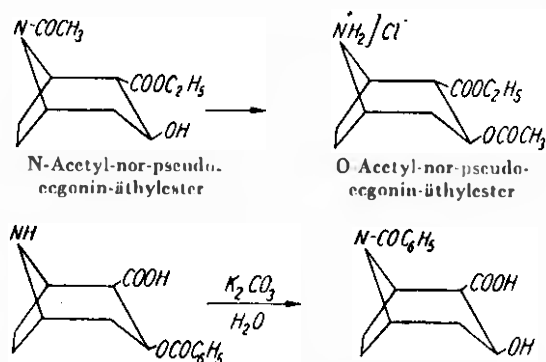
Es blieb jedoch allerneuesten Untersuchungen vorbehalten, die Konfiguration des Ecgonins und des Cocains endgültig aufzuklären. Der maßgebende Anteil hiervon kommt FODOR^{17, 20} und seinen Mitarbeitern zu. Aus ihren Untersuchungen geht hervor, daß, wie die folgenden Formeln zeigen, im Ecgonin sowohl das Hydroxyl an C3 als auch die Carboxylgruppe an C2 zur Stickstoff-



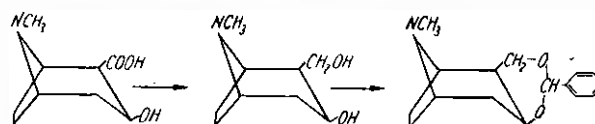
brücke cis-ständig angeordnet sind, während beim Pseudo-ecgonin die Hydroxylgruppe cis-, das Carboxyl hingegen trans-Lage besitzt. Ecgonin und Pseudo-ecgonin stehen zueinander somit im Verhältnis der C2-Epimerie und nicht der C3-Epimerie, wie dies früher angenommen wurde. Der Konfigurationsbeweis mußte sich in diesem Fall mit zwei Fragen beschäftigen, nämlich erstens mit der räumlichen Lage des C3-Hydroxyls und der C2-Carboxylgruppe zur Stickstoffbrücke und zweitens mit der relativen Lage dieser beiden Gruppen zueinander. Natürlich sind diese beiden Fragen miteinander verknüpft, und die Beantwortung der einen läßt auch Schlüsse für die andere zu. Wie die folgenden Formeln zeigen, konnte N-Acetyl-nor-pseudoecgonin-äthylester durch Einwirkung von Wasserstoffionen in O-Acetyl-nor-pseudoecgonin-äthylester übergeführt werden²⁰, woraus auf die cis-Lage des C3-Hydroxyls zum Stickstoff geschlossen wird. FINDLAY²¹ konnte durch Einfluß von Hydroxylionen beim Ecgonin den umgekehrten Vorgang herbeiführen, indem er O-Benzoyl-nor-ecgonin in N-Benzoyl-nor-ecgonin überführen konnte.

²⁰ G. FODOR und O. KOVÁCS, *J. Chem. Soc.* 1953, 724; *Nature* 170 (1952) 278; in diesen Publikationen wird noch die WILLSTÄTTERSche Ansicht der C3-Epimerie beim Ecgonin und Pseudo-ecgonin vertreten.

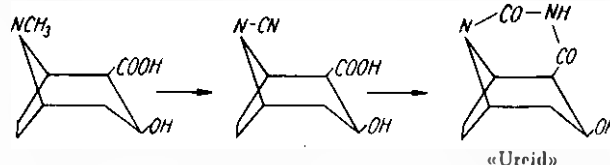
²¹ ST. P. FINDLAY, *J. Amer. Chem. Soc.* 75 (1953) 4624.



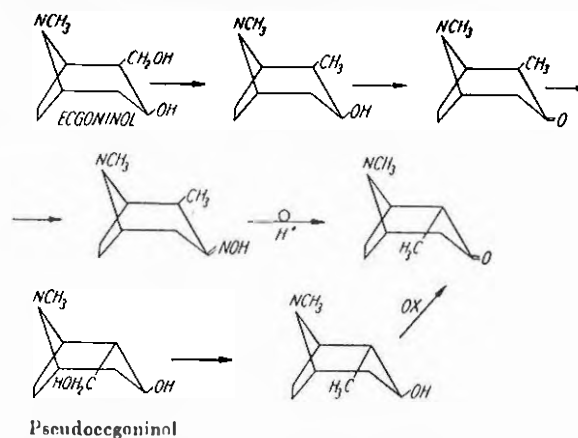
Somit ist die cis-Lage des C3-Hydroxyls zum Stickstoff auch für Ecgonin bewiesen. Die relative Lage der C3-Hydroxylgruppe zum C2-Carboxyl beim Ecgonin wurde von FODOR und KOVÁCS²² durch Herstellung eines Benzylidenacetals aus Ecgoninol bewiesen:



Diese Reaktion verlief beim Pseudo-ecgoninol negativ. Somit ist bewiesen, daß C3-Hydroxyl und C2-Carboxyl beim Ecgonin cis-Lage haben; die trans-Lage der beiden Gruppierungen beim Pseudo-ecgoninol wurde wahrscheinlich gemacht. Außerdem konnte FODOR¹⁷ aus Ecgonin die entsprechende N-Cyanverbindung herstellen und diese in das Ureid überführen, womit der direkte Beweis der cis-Lage des C2-Carboxyls zum Stickstoff im Ecgonin erbracht ist:



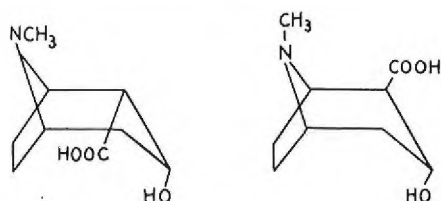
Der interessanteste Beweis der C2-Epimerie gelang FODOR (l.c.) indessen auf folgende Weise:



Bei der Reduktion des Ecgoninols bzw. des Pseudo-ecgoninols über ihre Chlormethylhydroderivate entstehen die beiden entsprechenden epimeren 2-Methyl-tropanole.

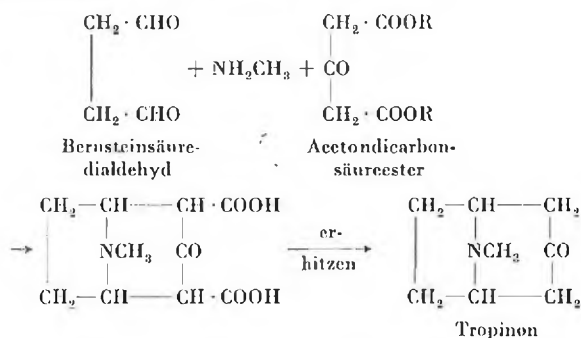
²² G. FODOR und O. KOVÁCS, *J. Chem. Soc.* 1953, 724.

Die Oxydation des aus Ecgoninolentstandenen 2-Methyltropanols führte zu einem 2-Methyltropanon, das über das Oxim mit Hilfe von Wasserstoffionen zum an C2 epimeren Keton umgelagert werden konnte, was nur durch den Wechsel der Lage des C2-Methyls zu erklären ist. Dieses 2-Methyltropanon entsteht aber direkt beim Oxydieren des 2-Methyltropanols aus Pseudo-ecgonin mit Chromsäure, womit der eindeutige Beweis der C2-Epimerie geliefert ist. Wir wollen in diesem Zusammenhang auf weitere interessante und aufschlußreiche Konfigurationsbeweise nicht mehr eingehen, sondern nur noch darauf hinweisen, daß neben Ecgonin und Pseudo-ecgonin theoretisch noch zwei racemische Ecgonine möglich sind. Sie müssen sich von Ecgonin und Pseudo-ecgonin an C3 und voneinander durch Epimerie an C2 unterscheiden und somit den beiden folgenden Formeln entsprechen:



Es wird Aufgabe weiterer Untersuchungen sein, eine dieser beiden Formeln dem dritten WILLSTÄTTERSchen Ecgonin-Racemat zuzuordnen und das bisher unbekannte vierte Racemat zu synthetisieren.

Der nun folgende zweite Teil dieses Referates gibt eine Übersicht über die neueste Entwicklung bei den synthetischen Tropanderivaten. Nach der genialen, jedoch umständlichen Tropinsynthese WILLSTÄTTERS vergingen viele Jahre, bis es Sir ROBERT ROBINSON²³ 1917 gelang, auf einfache und übersichtliche Art aus Succindialdehyd, Methylamin und Aceton, später Acetondicarbonsäure, das dem Tropin entsprechende Keton Tropinon aufzubauen:



Damit war es zum erstenmal gelungen, aus zellmöglichen Substanzen ein verhältnismäßig kompliziertes Alkaloid-Derivat zu synthetisieren. Diese Arbeit hat später SCHÖPF²⁴ in Darmstadt veranlaßt, die Alkaloidsynthesen unter zellmöglichen Bedingungen genauer zu studieren. Wie SCHÖPF dann zeigen konnte, läßt sich

²³ R. ROBINSON, *J. Chem. Soc.* 111 (1917) 762.

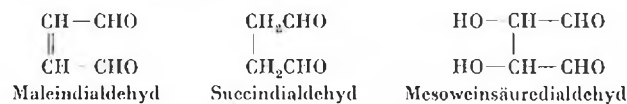
²⁴ CL. SCHÖPF und G. LEHMANN, *Ann. Chem.* 518 (1935) 1.

nämlich Tropinon auf die von ROBINSON angegebene Art unter zellmöglichen Bedingungen, d. h. in gepufferter, verdünnter wäßriger Lösung bei Raumtemperatur, mit sehr guter Ausbeute synthetisieren. Wir können in diesem Zusammenhang auf die wichtigen und außerordentlich interessanten Untersuchungen von SCHÖPF nicht weiter eingehen; sie sind aus der Literatur allgemein bekannt. SCHÖPF hat mit seinen Arbeiten ein vom praktischen Standpunkt aus sehr wichtiges und interessantes Gebiet erschlossen.

In den letzten Jahren begegneten die natürlichen Tropanalkaloide und einige partialsynthetische Derivate erneutem medizinischem Interesse. Durch Einführung einiger Derivate des Scopolamins in die Heilkunde – wir denken in erster Linie an Scopolamin-methylbromid und Scopolamin-butylbromid – sind dem Arzt neue Heilmittel mit hervorragenden spasmolytischen Eigenschaften in die Hand gegeben worden. Andererseits besteht seit langer Zeit ein Bedürfnis für Präparate mit Atropinwirkung, die von unangenehmen Nebenwirkungen, wie Hemmung der Salivation und Akkomodationsstörungen, möglichst frei sein sollten. Es ist dann von verschiedenen Seiten unternommen worden, das Gebiet der Spasmolytika und der atropinähnlich wirkenden Verbindungen partialsynthetisch zu bearbeiten. Einige aus diesen Untersuchungen hervorgegangene Präparate haben weite Verbreitung erlangt, doch ist das ganze Problem noch nicht erschöpfend gelöst. Der Bedarf an hochaktiven und doch gut verträglichen Verbindungen dieser Art besteht nach wie vor.

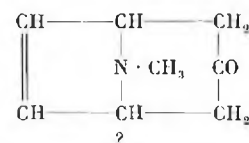
Den Partialsynthesen, bei denen von den natürlichen Tropanderivaten ausgegangen werden mußte, waren entsprechende Grenzen gesetzt. Neue Möglichkeiten boten sich bei Totalsynthesen, bei denen neue Derivate des Tropans, z. B. Dioxy-Verbindungen, hergestellt und diese synthetischen Alkamine zum Aufbau entsprechender Esteralkaloide verwendet wurden. Gegenüber Tropin zusätzliche Oxygruppen mußten bereits im aliphatischen Dialdehyd, der zum Aufbau des Tropingerüsts dient, vorhanden sein.

Bei der Inangriffnahme unserer Untersuchungen im Jahre 1948 waren der Maleindialdehyd, der Succindialdehyd und der Mesoweinsäuredialdehyd bekannt:



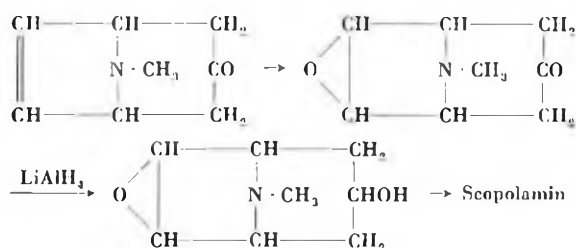
Succindialdehyd und Mesoweinsäuredialdehyd haben bei den Kondensationsversuchen mit Methylamin und Acetondicarbonsäure Tropinon bzw. Teloidinon geliefert; Maleindialdehyd war auch zu Kondensationsversuchen herangezogen worden.

Doch ist es weder SCHÖPF noch uns selbst gelungen, bei diesen Versuchen das erwartete Tropenon zu erhalten,

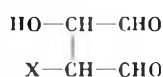


während russische Autoren Tropenon = Dehydrotropinon

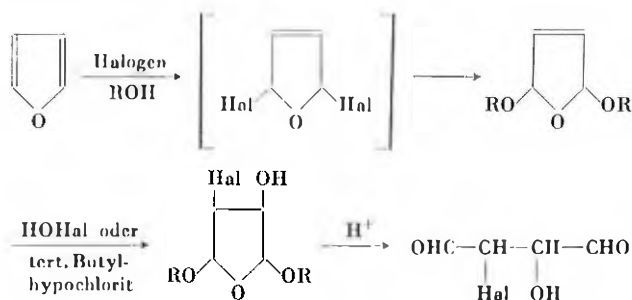
(PREOBRASHENSKI und Mitarbeiter²⁵) im Jahre 1945 über den erfolgreichen Verlauf dieser Synthese berichtet haben. Die Synthese des Tropenons wäre im Hinblick auf eine Totalsynthese des Scopolamins von erheblichem Interesse, da man daraus zunächst Oxido-tropenon herstellen könnte, das auf einfache Art in Scopolamin überzuführen wäre:



In gleicher Absicht haben wir, ausgehend vom Furan, den damals unbekannten Oxy-halogen-succindialdehyd aufgebaut und versucht, diesen mit Methylamin und



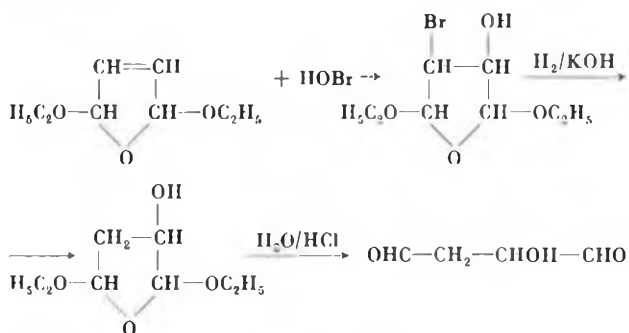
Acetondicarbonsäure zum 6-Oxy-7-halogen-tropinon zu kondensieren. Eigenartigerweise führte auch diese Kondensation, wie diejenige mit Maleindialdehyd, nicht zu definierten Endprodukten. Obwohl sich der Oxy-halogen-succindialdehyd für die Tropanringkondensation als unbrauchbar erwies, nahm er doch eine Schlüsselposition ein für alle auf diesem Gebiet später durchgeführten Synthesen. Da die Verbindung selbst außerordentlich reaktionsfähig und auch vom wissenschaftlichen Standpunkt aus interessant ist, sei ihre Synthese im folgenden kurz beschrieben:



Aus Furan wird nach einer Vorschrift von CLAUSON-KAAS²⁶ durch Umsatz mit Halogen in Methanol oder in Äthanol bei Gegenwart von Halogenwasserstoff-bindenden Mitteln zunächst das 2,5-Dialkoxy-dihydrofuran hergestellt. Dieses setzen wir um entweder mit unterbromiger Säure oder mit tertiärem Butylhypochlorit und erhielten auf diese Weise ein 2,5-Dialkoxy-3-oxy-4-halogen-tetrahydrofuran, das bei der Hydrolyse mit verdünnter mineralischer Säure den gewünschten Oxy-

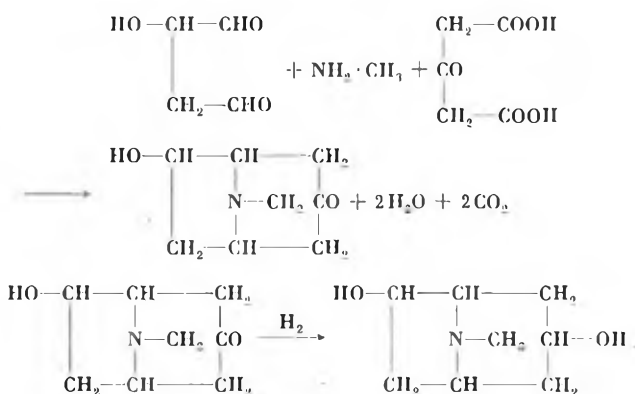
halogen-succindialdehyd lieferte. Dieser erwies sich jedoch als so reaktionsfähig, daß seine Isolierung in reiner Form bisher nicht gelungen ist. Die Verbindung ist in Form ihres *p*-Nitrophenylhydrazons charakterisiert worden.

Da der Oxy-halogen-succindialdehyd mit Methylamin und Acetondicarbonsäure keine definierten Kondensationsprodukte lieferte, versuchten wir daraus oder aus der Furan-Zwischenstufe den damals noch hypothetischen Äpfelsäuredialdehyd zu synthetisieren, um ihn einerseits für weitere Umsetzungen zu verwenden, andererseits aber die noch offene Lücke in der Reihe der aliphatischen Dialdehyde zu schließen. Die Synthese des Äpfelsäuredialdehyds¹³ ist uns auf folgende Weise gelungen:



Wir haben das bereits erwähnte 2,5-Dialkoxy-3-oxy-4-brom-tetrahydrofuran bei Gegenwart von Kalilauge mit Raney-Nickel als Katalysator hydriert und erhielten als neuen Körper das 2,5-Dialkoxy-3-oxy-tetrahydrofuran, das in Wirklichkeit ein zyklisches Halbacetal des Äpfelsäuredialdehyds ist und bei der Einwirkung verdünnter wäßriger Salzsäure in quantitativer Ausbeute den Oxydialdehyd liefert.

Äpfelsäuredialdehyd stellt eine sehr reaktionsfähige Verbindung dar und konnte deshalb bisher nicht in Substanz isoliert werden. Für die Kondensation zu 6-Oxytropinon wurde der Aldehyd in verdünnter gepufferter wäßriger Lösung bei einem pH von etwa 5,5 verwendet und führte in guter Ausbeute zu 6-Oxytropinon:



In theoretischer Hinsicht diene uns das 6-Oxytropinon zunächst für die Konstitutionsaufklärung des

²⁵ N. A. PREOBRASHENSKI, I. A. RUBTSOV, T. F. DANKOVA und V. P. PAVLOV, *J. Gen. Chem. USSR* 15 (1945) 952; *Chem. Abstr.* 40 (1946) 64887.

²⁶ N. CLAUSON-KAAS, *Acta Chem. Scand.* 1 (1947) 379.

Valeroidins. Vorgängig hat uns die Struktur eines von WOLFES und HROMATKA²⁷ im Jahre 1934 aus den javanischen *Coca*-Blättern isolierten Dioxytropans, das mit dem Alkamin des in *Duboisia myoporoides* natürlich vorkommenden Valeroidins identisch ist, interessiert. Aus Analogiegründen wurde diesem natürlichen Dioxytropan die Struktur eines 3,6-Dioxytropans zugeschrieben (BARGER *et al.*²⁸), doch war diese in keiner Weise gesichert. Um einen Beitrag an die Konstitutionsaufklärung des Valeroidinalkamins leisten zu können, wurde das rac. 6-Oxytropinon über die 3-brom-[D-campher]-7-sulfonsauren Salze¹⁴ in optisch einheitliche Formen aufgeteilt. Von den bei der katalytischen Hydrierung¹³ in Gegenwart von Raney-Nickel reduzierten Verbindungen erwies sich ein linksdrehendes 3,6-Dioxytropan mit dem Valeroidinalkamin als identisch¹⁴.

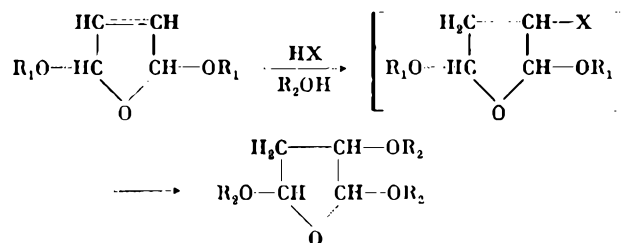
Die in der Zwischenzeit gesammelten Erfahrungen weisen darauf hin, daß das 6-Oxytropinon als Ausgangsmaterial für eine Scopolaminsynthese nicht geeignet ist. Andererseits veranlaßte uns die Überlegung, daß eine in Stellung 6 des Tropangerüsts angeordnete Äthergruppe (z. B. Methoxy-, Äthoxy- usw.) die physiologischen Funktionen des im Scopolamin vorhandenen Oxydrings übernehmen könnte, zur Herstellung von 6-Alkoxytropinonen und zu deren Überführung in die entsprechenden Tropine und 6-Alkoxytropinester. Es war naheliegend, die ersten Versuche in dieser Richtung mit 6-Oxytropinon selbst durchzuführen und zu versuchen, die 6-Oxygruppe zu alkylieren. Diese Versuche haben indessen fehlgeschlagen, da die Ketogruppe des 6-Oxytropinons bei den Methylierungsversuchen unter Bildung von 3-Dimethoxy-6-oxy-tropan zuerst reagiert. Wir haben deshalb die Alkoxygruppe bereits in den Succinaldehyd eingeführt.

Ausgehend von dem weiter oben beschriebenen 2,5-Dialkoxy-dihydrofuran stellten wir durch Behandlung mit Halogenwasserstoff und einem aliphatischen Alkohol, wie Äthanol oder Methanol, 2,3,5-Trialkoxy-tetrahydrofurane²⁹ her, die bei der sauren Hydrolyse zu ebenfalls unbekannten O-Alkyl-äpfelsäure-dialdehyden führten.

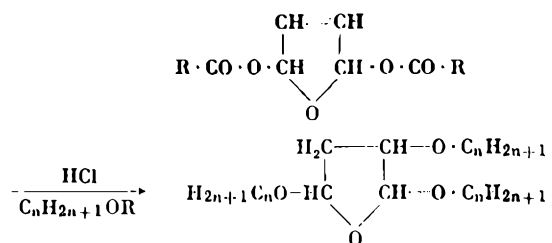
²⁷ O. WOLFES und O. HROMATKA, *Merck's Jber.* 47 (1933) 45; *Chem. Zbl.* 1934, II, 1307.

²⁸ G. BARGER, W. F. MARTIN und W. MITCHELL, *J. Chem. Soc.* 1937, 1820; W. F. MARTIN und W. MITCHELL, *J. Chem. Soc.* 1940, 1155; W. MITCHELL und E. M. TRAUTNER, *J. Chem. Soc.* 1947, 1330.

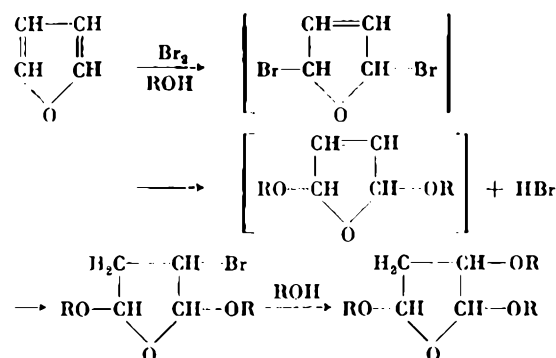
²⁹ A. STOLL, A. LINDENMANN und E. JUCKER, *Helv. Chim. Acta* 36 (1953) 1500.



Eine interessante Modifikation dieses Verfahrens besteht im Umsatz von 2,5-Diacetoxy-2,5-dihydrofuran mit Alkohol und Halogenwasserstoff, wobei die beiden Acylreste durch Alkylreste ausgetauscht und außerdem die Elemente des verwendeten Alkohols an die Doppelbindung 3,5 angelagert wurden²⁹.



Eine dritte Variante fanden wir schließlich im Umsatz des Furans mit Brom und einem Alkohol ohne Anwendung von Halogenwasserstoff-bindenden Mitteln. Über die eingeklammerten, bei der Reaktion nicht gefaßten Zwischenprodukte wurde das gewünschte 2,3,5-Trialkoxy-tetrahydrofuran²⁹ erhalten:

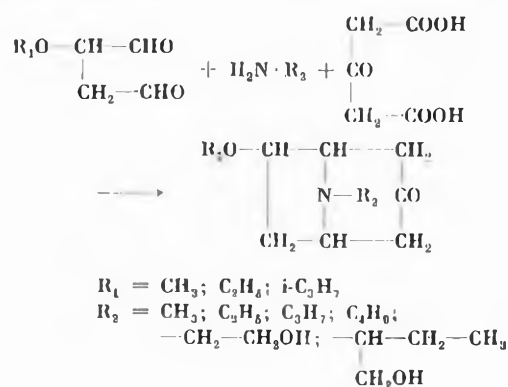


Die Tab. 1 faßt die auf diese Weise erhaltenen bisher unbekannten 2,3,5-Trialkoxy-tetrahydrofurane mit ihren Siedepunkten zusammen. Es sind wasserhelle, dünnflüssige Öle mit Siedepunkten zwischen 80 und rund 110°C im Vakuum.

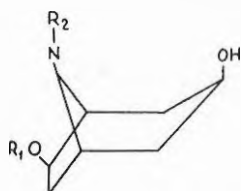
Tab. 1. 2,3,5-Trialkoxy-tetrahydrofurane

Verbindung	Bruttoformel	Mol.-Gew.	Siedepunkte
2,3,5-Trimethoxy-tetrahydrofuran	C ₇ H ₁₄ O ₄	162,18	77–80°/14 mm Hg
2,3,5-Triäthoxy-tetrahydrofuran	C ₁₀ H ₂₀ O ₄	204,26	95°/15 mm Hg
2,3,5-Tripropoxy-tetrahydrofuran	C ₁₃ H ₂₆ O ₄	246,34	109–112°/12 mm Hg
2,3,5-Triisopropoxy-tetrahydrofuran	C ₁₃ H ₂₆ O ₄	246,34	104–105°/14 mm Hg

Wie beim Äpfelsäuredialdehyd handelt es sich auch bei den O-Alkyl-äpfelsäuredialdehyden um außerordentlich reaktionsfähige Verbindungen, die zu mannigfaltigen Umsetzungen befähigt sind. Das folgende Schema zeigt die zahlreichen Umsetzungen von O-Methyl-äpfelsäuredialdehyd, O-Äthyl-äpfelsäuredialdehyd und O-Isopropyl-äpfelsäuredialdehyd mit primären aliphatischen sowie aliphatisch-aromatischen und heterozyklischen Aminen und Acetondicarbonsäure, die alle zu neuartigen 6-Alkoxy-tropinonen führten. Bei Gegenwart von Raney-Nickel als Katalysator hydriert, lieferten sie die entsprechenden 6-Alkoxytropine³⁰:



Die Reduktion der 6-Alkoxy-tropinone mit Natrium in einem Alkohol oder nach MEERWEIN-PONNDORF führte zu den entsprechenden 6-Alkoxy-pseudotropinonen:



Um endlich zu pharmakodynamisch aktiven Estern dieser Alkamine zu gelangen, haben wir die 6-Alkoxy-tropine und 6-Alkoxy-pseudotropine mit verschiedenen Säuren, wie z. B. Benzoesäure, Mandelsäure, Benzilsäure, Veratrumsäure usw., verestert und erhielten so mehrere Dutzend neuartiger 6-Alkoxy-tropeine³⁰. Die Tab. 2 faßt eine größere Zahl dieser Ester zusammen. Sie veranschaulicht, daß es bei der synthetischen Bearbeitung einer neuen Klasse von Verbindungen stets gegeben ist, eine sehr große Zahl von Stoffen herzustellen, um so Verbindungen mit der besten therapeutischen Wirkung auswählen zu können. Wir werden im sogleich folgenden pharmakologischen Teil dieses Referates auf einige dieser Ester noch kurz zu sprechen kommen.

Aus neuesten pharmakologischen Untersuchungen ist bekannt geworden, daß verschiedene quartäre Stickstoffverbindungen der Tropanreihe interessante und vom praktischen Standpunkt aus wertvolle ganglienblockie-

rende Eigenschaften besitzen und z. B. als Spasmolytika in der Heilkunde von Bedeutung sein können. Ausgehend von dieser Erkenntnis, haben wir die soeben erwähnten 6-Alkoxy-tropine durch Behandlung mit Methylbromid, Äthylbromid, Isopropylbromid und *n*-Butylbromid in die quartären Salze übergeführt. Wir wollen auf eine Aufzählung sämtlicher so erhaltener Verbindungen verzichten und lediglich anhand der Tab. 3 zeigen, daß es auch hier notwendig war, eine sehr große Zahl dieser Salze herzustellen, um die interessantesten auswählen zu können. Die pharmakologische Prüfung dieser Verbindungen hat denn auch bereits zu bemerkenswerten Ergebnissen geführt.

Auf einen besonders interessanten stereochemischen Befund sei kurz hingewiesen. Es hat sich nämlich gezeigt, daß Verbindungen, wie z. B. *N*-Butyl-6-methoxy-nortropin-benzilsäureester-brommethylat und 6-Methoxy-tropin-benzilsäureester-brombutylat, zwei verschie-

Tab. 2. 6-Alkoxy-tropeine

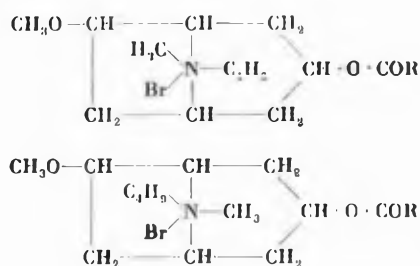
Verbindung	Bruttoformel	Mol.-Gew.	Fp. °C (krist. aus)
6-Methoxy-tropin-benzilsäureester	$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}$	381,45	99–101 ° Nadeln Benzol/ Petroläther
6-Methoxy-tropin-benzoesäureester	$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$	275,34	–
6-Methoxy-tropin-veratrumsäureester	$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}$	335,39	96–98 ° Platten Benzol/ Petroläther
6-Methoxy-tropin-mandelsäureester (6-Methoxy-homatropin)	$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}$	305,36	gelbliches Öl
6-Äthoxy-tropin-benzilsäureester	$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{N}$	395,48	132–134 ° Platten Äthanol
6-Äthoxy-pseudotropin-benzilsäureester	$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{N}$	395,48	–
6-Äthoxy-tropin-benzoesäureester	$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$	289,36	gelbliches Öl
<i>N</i> -Butyl-6-methoxy-nortropin-benzilsäureester	$\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{N}$	423,53	gelbliches Öl
<i>N</i> -Butyl-6-methoxy-nortropin-benzoesäureester	$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}$	317,41	–
6-Isopropoxy-tropin-benzilsäureester	$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{N}$	409,51	–
<i>N</i> -Butyl-6-methoxy-nortropin-veratrumsäureester	$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}$	377,47	–
<i>N</i> -Butyl-6-äthoxy-nortropin-benzilsäureester	$\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{O}_4\text{N}$	437,56	–
<i>N</i> -Butyl-6-äthoxy-nortropin-benzoesäureester	$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}$	331,44	–
<i>N</i> -Benzyl-6-äthoxy-nortropin-benzilsäureester-hydrochlorid	$\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{NCl}$	508,04	211–212 ° Nadeln Äthanol
* Unter Zersetzung			

³⁰ A. STOLL, E. JUCKER und A. LINDENMANN, *Helv. Chim. Acta* 37 (1954) 495.

Tab. 3. Quartäre Salze von 6-Alkoxy-tropin-estern

Name	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Smp. (Zers.) krist. aus
6-Methoxy-tropin-benzilsäureester-brommethylat	$C_{21}H_{20}O_3NBr$ (476,41)	234–235° Methanol/Äther Nadeln
6-Methoxy-tropin-benzoesäureester-brommethylat	$C_{17}H_{21}O_3NBr$ (370,29)	271–274° Methanol/Äther Platten
6-Methoxy-tropin-benzoesäureester-brombutylat	$C_{20}H_{20}O_3NBr$ (412,37)	227–228° Methanol/Äther Platten
6-Methoxy-tropin-veratrunsäureester-brommethylat	$C_{19}H_{26}O_5NBr \cdot H_2O$ (448,36)	227–228° Methanol/Äther Platten
6-Methoxy-tropin-veratrunsäureester-brombutylat	$C_{22}H_{31}O_5NBr$ (472,42)	181–182° Methanol/Äther Platten
6-Methoxy-tropin-mandelsäureester-brommethylat	$C_{18}H_{26}O_3NBr$ (400,32)	216° Methanol/Äther Platten
6-Äthoxy-tropin-benzilsäureester-brommethylat	$C_{25}H_{28}O_4NBr$ (490,44)	224–225° Äthanol/Äther Nadeln
6-Äthoxy-tropin-benzilsäureester-brombutylat	$C_{28}H_{38}O_4NBr \cdot \frac{1}{4}H_2O$ (537,01)	192–193° Äthanol/Äther Nadeln
6-Äthoxy-tropin-benzoesäureester-brommethylat	$C_{18}H_{26}O_3NBr$ (384,32)	260–262° Äthanol/Äther Platten
N-Butyl-6-methoxy-nortropin-benzilsäureester-brommethylat	$C_{27}H_{36}O_4NBr$ (518,49)	200–202° Methanol/ Aceton/Äther Nadeln
N-Butyl-6-methoxy-nortropin-benzoesäureester-brommethylat	$C_{20}H_{20}O_3NBr$ (412,37)	218–220° Methanol/Äther Nadeln
N-Butyl-6-methoxy-nortropin-veratrunsäureester-brommethylat	$C_{22}H_{31}O_5NBr \cdot \frac{1}{4}H_2O$ (476,92)	222° Methanol Platten
N-Butyl-6-äthoxy-nortropin-benzilsäureester-brommethylat	$C_{28}H_{38}O_4NBr$ (532,51)	211–212° Äthanol/Äther Nadeln
N-Butyl-6-äthoxy-nortropin-benzoesäureester-brommethylat	$C_{21}H_{32}O_3NBr \cdot \frac{1}{4}H_2O$ (430,90)	187–188° Äthanol/Äther Nadeln

dene Körper darstellen, die sich voneinander in physikalischen Eigenschaften unterscheiden und in Mischung auch eine Schmelzpunktsdepression ergeben, obschon sie am Stickstoff dieselben Substituenten tragen, wie die Formeln zeigen.



Es handelt sich dabei um einen der seltenen und bisher in der Literatur wenig beschriebenen Fälle der Stickstoffisomerie. Wir sind mit der eingehenden Untersuchung dieser Verhältnisse noch beschäftigt und hoffen, über diese eigenartigen stereochemischen Verhältnisse noch Näheres berichten zu können.

Neuerdings erstrecken sich unsere Untersuchungen auch auf die Kondensation von O-Alkyl-äpfelsäuredialdehyd mit Acetondicarbonsäure und primären alkylaromatischen oder heterozyklischen Aminen. Es hat sich überraschenderweise gezeigt, daß es möglich ist, 6-Alkoxy-tropinone herzustellen, die am Stickstoff z.B. einen Benzylrest oder eine heterozyklische Gruppe, wie Pyridin, Piperidin, Thiazol usw., tragen. Dabei entsteht eine Gruppe völlig neuartiger Tropanderivate. Sie werden zurzeit vergleichenden pharmakologischen Untersuchungen unterworfen. Die folgende Zusammenstellung zeigt einige der bisher synthetisierten Verbindungen dieser Reihe³¹:

Tab. 4. Am Stickstoffatom aromatisch bzw. heterozyklisch substituierte Tropin- und 6-Alkoxy-tropin-Derivate

Verbindung	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Sdp. bzw. Smp. (krist. aus)
N-(2-Thiazolyl)-nortropinon	$C_{10}H_{12}ON_2S$ (208,28)	123° Blättchen (Methanol)
N-(2-Pyridyl)-nortropinon	$C_{12}H_{14}ON_2$ (202,25)	144–155° / 0,01 mm Smp. 71–72°
N-(2-Thiazolyl)-6-methoxy-nortropinon	$C_{11}H_{14}O_2N_2S$ (238,30)	
N-(2-Thiazolyl)-6-methoxy-nortropinon-pikrat	$C_{17}H_{17}O_6N_5S$ (467,41)	103–104° * (Äthanol)
N-(2-Thiazolyl)-6-äthoxy-nortropinon	$C_{12}H_{16}O_3N_2S$ (250,31)	
N-(2-Thiazolyl)-6-äthoxy-nortropinon-pikrat	$C_{18}H_{18}O_6N_5S$ (481,43)	110–111° * (Äthanol)
N-Benzyl-6-methoxy-nortropinon	$C_{15}H_{18}O_2N$ (245,31)	149–155° / 0,001 mm
N-Benzyl-6-methoxy-nortropin	$C_{16}H_{21}O_2N$ (247,33)	
N-Benzyl-6-methoxy-nortropin-pikrat	$C_{21}H_{21}O_6N_5$ (476,43)	190–192° * (Äthanol oder Aceton)
N-Benzyl-6-äthoxy-nortropinon	$C_{16}H_{21}O_2N$ (259,34)	124–130° / 0,002 mm
N-Benzyl-6-äthoxy-nortropin	$C_{16}H_{23}O_2N$ (261,35)	128–132° / 0,06 mm (Kugeln.)
N-Benzyl-6-äthoxy-nortropin-benzilsäure-ester-hydrochlorid	$C_{30}H_{31}O_4NCl$ (508,04)	211–212° * Nadeln (Äthanol)

* Unter Zersetzung

In den Tabellen 2 und 3 haben wir eine größere Zahl von neuen 6-Alkoxy-tropinsäureestern und ihren quartären Salzen zusammengestellt. Die 6-Alkoxygruppe

³¹ A. STOLL, E. JUCKER und A. LINDENMANN, *Helv. Chim. Acta* 37 (1954) 649.

Tab. 5

	Isolierter Kaninchen-Dünndarm Hemmung von		Darmhemmung <i>in vivo</i>		Ober- flächen- anäs- thesie Cocain = 100	Mydria- tische Wirkung	Saliva- tions- hemmung	Toxizität LD ₅₀ <i>in vivo</i> Kanin- chen mg/kg
	Acetyl- cholin	Pilo- carpin	Vagus- Reiz	Pilo- carpin				
6-Methoxytropin-benzoe- säureester · HCl	0,05	0,05	1,0	1,0	40	—	—	3–5
6-Methoxytropin-benzoe- säureester-brommethylyl	0,05	0,05	3,5	2,8	0	—	—	10–15
6-Methoxytropin-benzilsäure- ester · HCl	0,6	2	1,5	1,5	150	—	—	ca. 5
6-Methoxytropin-benzilsäure- ester-brommethylyl	4	3,3	21–28	21	0	4	5	20–25
Butyl-scopolamin	2	2	14	14	—	2	—	—
Atropin	100	100	100	100	—	100	100	68

Tab. 6

Quotient	Darm <i>in vitro</i>		Darm <i>in vivo</i>		Mydriase	Salivation
	Acetyl- cholin	Pilo- carpin	Vagus- Reiz	Pilo- carpin		
Atropin	20–25	33	4	5	25	20
6-Methoxy-tropin-benzilsäureester-brommethylyl						
Atropin	55	55	7	7	50	
Butyl-scopolamin						

war entweder eine Methoxy-, eine Äthoxy- oder eine Isopropoxygruppe, und am Stickstoff dieser Verbindungen haftete entweder Methyl oder Butyl. Die Quar-
tärisierungen sind mit Methylbromid und Butylbromid
durchgeführt worden. Die Säurekomponente war, wie
hereits erwähnt, entweder Benzoesäure, Veratrumsäure,
Mandelsäure oder Benzilsäure.

Herstellung und Untersuchung so zahlreicher Ver-
bindungen bedeuteten nicht nur ein erhebliches Maß an
Arbeit für die Chemiker, sondern parallel damit auch für
die Pharmakologen des unter der Leitung von Herrn
Professor E. ROTHLIN stehenden pharmakologischen
Laboratoriums der Sandoz AG. in Basel. Wir benützen
gerne die Gelegenheit, um Herrn Professor ROTHLIN und
seinen Mitarbeitern, den Herren Dr. CERLETTI, Profes-
sor KONZETT sowie Dr. TÄSCHLER, die die pharmakolo-
gische Prüfung einer großen Zahl unserer synthetischen
Tropanderivate durchgeführt haben, für ihre Mitarbeit
und für die Zurverfügungstellung ihrer Versuchsergeb-
nisse den besten Dank auszusprechen.

Sowohl die tertiären als auch die quartären Ester sind
eingehend pharmakologisch untersucht worden³² und
befinden sich zum Teil auch schon in klinischer Prüfung.
Die Tests im Tierversuch waren hauptsächlich die fol-

³² E. ROTHLIN, M. TÄSCHLER, H. KONZETT und A. CERLETTI,
vorläufige Mitteilung, *Experientia* 10 (1954) 142.

genden: Hemmung der Acetylcholin- und Pilocarpin-
wirkung am isolierten Kaninchendünndarm sowie am
Darm *in vivo*, Oberflächenanästhesie, mydriatische
Wirkung, Hemmung der Salivation sowie Toxizität.
Aus der großen Zahl der untersuchten Verbindungen
seien im folgenden die interessanteren herausgegriffen
und einer vergleichenden Betrachtung unterworfen. Die
Tab. 5 zeigt deutlich, daß 6-Methoxy-tropin-benzil-
säureester-brommethylyl rund zweimal wirksamer ist
als Butyl-scopolamin. Interessant ist, daß diese Ver-
bindung am Darm *in vivo* gegenüber neurogenen Spas-
men spezifischer wirkt als Atropin: Zwischen den Wir-
kungen des Atropins und des synthetischen Körpers
haben sich für die verschiedenen Organsysteme die in
Tab. 6 festgehaltenen Verhältniszahlen ergeben. Ver-
gleicht man die Wirkungsquotienten Atropin/Butyl-
scopolamin und Atropin/6-Methoxy-tropin-benzilsäure-
ester-brommethylyl miteinander, so ergibt sich, daß
6-Methoxy-tropin-benzilsäureester-brommethylyl 1,5-
bis 2mal wirksamer ist als Butyl-scopolamin.

Interessant ist der Vergleich dieser neuen syntheti-
schen Verbindung mit dem nächsthöheren Homologen,
dem 6-Äthoxy-tropin-benzilsäureester-brommethylyl
(Tab. 7). Die Methoxy-Verbindung (1) ist nicht nur be-
deutend wirksamer (= 100 gesetzt) als der Äthoxy-
Körper (2), sondern zugleich auch besser verträglich,

Tab. 7

Verbindung	Isolierter Darm	Darm <i>in vivo</i>		Mydriase	Salivationshemmung	Toxizität
	Acetylcholin-hemmung	Vagus-hemmung	Pilocarpin-hemmung	(Mäusepupille)		Maus LD ₅₀ i. v. in mg/kg
(1)	100	100	100	100	100	18,4
(2)	45	13	20	25	25	14,6

wie der Vergleich der mittleren letalen Dosen der letzten Kolonne zeigt.

Auch die Säurekomponente ist nicht ohne Einfluß auf die pharmakodynamische Wirkung dieser Tropeine. Der Vergleich der Wirkung des 6-Methoxy-tropin-benzilsäureester-brommethylats mit der Wirkung des 6-Methoxy-tropin-benzoesäureester-brommethylats zeigt, daß dieses die Acetylcholin-Wirkung am isolierten Kaninchen-Dünndarm mindestens 80mal schwächer hemmt als jenes. Beim entsprechenden Test mit Pilocarpin nimmt die Wirkung vom Benzilsäureester zum Benzoesäureester auf 1/60 ab. Die beiden tertiären Verbindungen, 6-Methoxy-tropin-benzilsäureester und 6-Methoxy-tropin-benzoesäureester, wirken beide nur schwach Acetylcholin-hemmend; die Quartärisierung dieser beiden Ester mit Brommethyl bewirkte beim 6-Methoxy-tropin-benzilsäureester eine Steigerung der Acetylcholin-Hemmung auf das 6–7fache; beim Benzoesäureester wird durch Quartärisierung keine Wirkungssteigerung erzielt.

Auch der Vergleich der Wirkung der Alkoxy-tropeine mit derjenigen des Scopolamins auf das zentrale Nervensystem ist von Interesse, da dadurch die Wirkungsänderung augenfällig wird, die einerseits der Ersatz des Epoxydrings durch einen einfachen Äther hervorruft und andererseits die Änderung der Säurekomponente nach sich zieht. Dieser Test wurde an durch subkutane Chloralose-Injektionen erregten Mäusen vorgenommen. Scopolamin bewirkte eine Hemmung dieser Erregung in Dosen von 50–100 mg/kg subkutan, 6-Methoxy-tropin-benzilsäureester erwies sich in diesem Test qualitativ und quantitativ gleich gut wirksam wie Scopolamin, wodurch unsere ursprüngliche Arbeitshypothese, durch Ersatz des Epoxydrings durch eine Methoxygruppe eine Verbindung mit Scopolaminwirkung zu erzielen, in gewissem Sinne bestätigt wurde.

6-Methoxy-tropin-benzoesäureester zeigte sich indessen nicht nur unwirksam, sondern führte schon in Dosen von 25 mg/kg subkutan zu ausgesprochener Erregung und zu Krämpfen. Beim Benzoesäureester ist somit schon eine Beziehung zum Cocain deutlich festzustellen. Dieser Befund regte zu Versuchen über die oberflächenanästhesierende Wirkung der beiden Verbindungen an. Dabei hat sich überraschenderweise gezeigt, daß

6-Methoxy-tropin-benzilsäureester etwa 1,5mal stärker, 6-Methoxy-tropin-benzoesäureester hingegen etwa 2,5mal schwächer wirkt als Cocain.

Interessant erscheinen auch die Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung der Mydriasis und der Salivationshemmung: 6-Methoxy-tropin-benzilsäureester-brommethylat erweist sich an der Pupille der Maus als 25mal schwächer mydriatisch als Atropin. Die durch Pilocarpin stimulierte Speichelsekretion bei der Katze wird durch diese Verbindung rund 20mal schwächer gehemmt als durch Atropin. Diese Eigenschaften sind für die Therapie von Bedeutung, da sowohl die Mydriasis als auch die Salivationshemmung bei der Behandlung von Magen-Darm-Spasmen meist unerwünschte Nebenwirkungen von Atropin darstellen.

Wir haben oben bereits erwähnt, daß die Quartärisierung von 6-Alkoxy-tropinen und ihrer Derivate zu Verbindungen führen kann, die als N-Stereoisomere aufzufassen sind. Es war deshalb gegeben, die Frage der pharmakodynamischen Wirkung solcher Isomeren zu prüfen. Die bisher mit N-Butyl-6-methoxy-nortropin-benzilsäureester-brommethylat und mit 6-Methoxy-tropin-benzilsäureester-brombutylat durchgeführten Versuche lassen keine bindenden Schlüsse zu, da beide Verbindungen sowohl *in vitro* als auch *in vivo* nur eine sehr geringe Wirksamkeit besitzen. Im Vergleich zum Atropin ist sowohl das Brombutylat wie das Brommethylat am isolierten Darm mehr als 300mal und am Darm *in situ* mehr als 6mal schwächer wirksam als Butylscopolamin.

Im Rahmen dieser kurzen Übersicht war es natürlich nicht möglich, die Chemie und Biochemie der Tropanalkaloide erschöpfend zu behandeln; wir haben uns deshalb auf eine Übersicht der neuesten analytischen und synthetischen Versuchsergebnisse beschränken müssen. Doch darf abschließend festgestellt werden, daß es trotz der sehr eingehenden Bearbeitung, die das Tropangebiet in den letzten zwanzig Jahren erfahren hatte, noch möglich war, neuartige und pharmakologisch und klinisch interessante und wohl auch praktisch verwertbare Verbindungen herzustellen. Dies war nur auf Grund neuer, sehr reaktionsfähiger Zwischenprodukte, wie Oxy-halogen-succindialdehyd, Äpfelsäuredialdehyd und O-Alkyl-äpfelsäuredialdehyd, möglich.