



**Erfolgspatent für die Schweiz und Liechtenstein**  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

**12 PATENTSCHRIFT A5**

11

**629 205**

21 Gesuchsnummer: 12245/77

73 Inhaber:  
BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen a.Rh.  
(DE)

22 Anmeldungsdatum: 06.10.1977

72 Erfinder:  
Dr. Walter Himmeli, Walldorf (DE)  
Dr. Albrecht Friederang, Ludwigshafen a.Rh.  
(DE)  
Dr. Hardo Siegel, Speyer (DE)  
Dr. Dieter Degner, Ludwigshafen a.Rh. (DE)

24 Patent erteilt: 15.04.1982

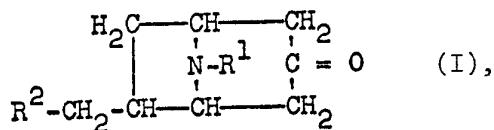
74 Vertreter:  
Brühwiler & Co., Zürich

45 Patentschrift  
veröffentlicht: 15.04.1982

**54 Verfahren zur Herstellung neuer in 6-Stellung substituierte Tropinone.**

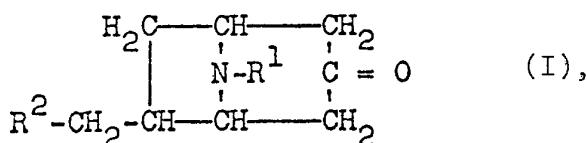
57 Neue in 6- und 8-Stellung substituierte Tropinone der Formel I werden aus in 3-Stellung entsprechend substituierten 2,5-Dialkoxytetrahydrofuranen hergestellt. Die Tetrahydrofuranen werden zuerst bei einem pH-Wert von 0 bis 3 mit Wasser behandelt. Das erhaltene Behandlungsgemisch wird dann mit einem primären Amin und Acetondicarbonsäure bei einem pH-Wert von 4 bis 6 umgesetzt. Die Substituenten in Formel I haben die im Patentanspruch genannte Bedeutung.

Die Verbindungen der Formel I sind Ausgangsstoffe für die Herstellung von Farbstoffen, Pflanzenschutzmitteln und von Pharmazeutika.

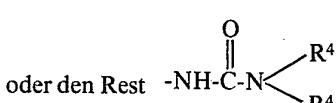
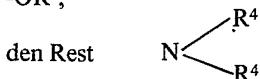


## PATENTANSPRUCH

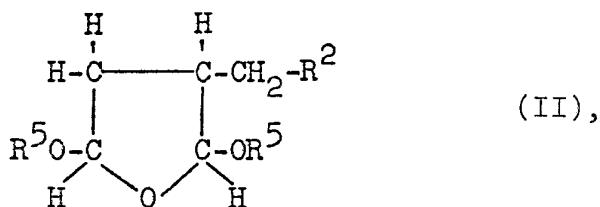
Verfahren zur Herstellung von neuen in 6-Stellung substituierten Tropinonen der Formel I



worin  $\text{R}^1$  einen aliphatischen Rest bedeutet,  $\text{R}^2$  den Rest  $-\text{OR}^3$ ,



bezeichnet, die einzelnen Reste  $\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$  gleich oder verschieden sein können und jeweils für ein Wasserstoffatom, einen aliphatischen, araliphatischen oder aromatischen Rest stehen, darüber hinaus zwei Reste  $\text{R}^4$  zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom auch Glieder eines heterocyclischen Ringes bedeuten können, dadurch gekennzeichnet, dass man 2,5-Dialkoxytetrahydrofurane der Formel II

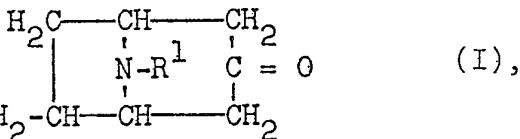


worin die einzelnen Reste  $\text{R}^5$  gleich oder verschieden sein können und jeweils einen aliphatischen Rest bezeichnen, in einem ersten Schritt mit Wasser bei einem pH von 0 bis 3 behandelt und das so erhaltene Behandlungsgemisch in einem zweiten Schritt mit einem primären Amin der Formel III

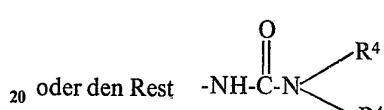


und Acetondicarbonsäure bei einem pH von 4 bis 6 umsetzt.

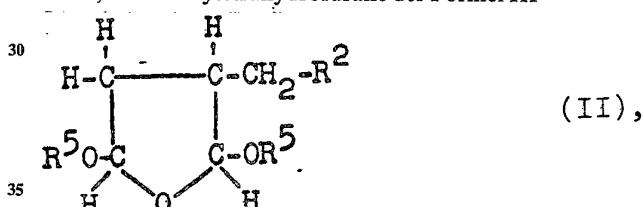
Es wurde nun gefunden, dass man neue in 6-Stellung substituierte Tropinone der Formel I



worin  $\text{R}^1$  einen aliphatischen Rest bedeutet,  $\text{R}^2$  den Rest  $-\text{OR}^3$ ,



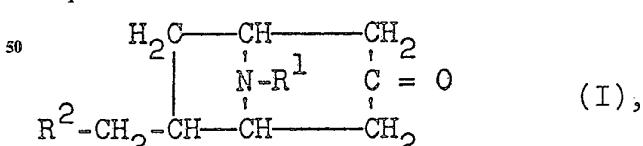
bezeichnet, die einzelnen Reste  $\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$  gleich oder verschieden sein können und jeweils für ein Wasserstoffatom, einen aliphatischen, araliphatischen oder aromatischen Rest stehen, darüber hinaus zwei Reste  $\text{R}^4$  zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom auch Glieder eines heterocyclischen Ringes bedeuten können, vorteilhaft enthält, wenn man 2,5-Dialkoxytetrahydrofurane der Formel III



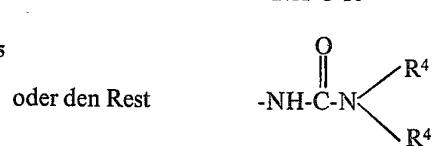
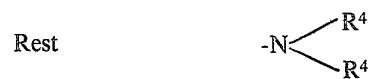
worin die einzelnen Reste  $\text{R}^5$  gleich oder verschieden sein können und jeweils einen aliphatischen Rest bezeichnen, in einem ersten Schritt mit Wasser bei einem pH von 0 bis 3 behandelt und das so erhaltene Behandlungsgemisch in einem zweiten Schritt mit einem primären Amin der Formel III



und Acetondicarbonsäure bei einem pH von 4 bis 6 umsetzt. Weiterhin wurden die neuen in 6-Stellung substituierten Tropinone der Formel I



worin  $\text{R}^1$  einen aliphatischen Rest,  $\text{R}^2$  den Rest  $-\text{OR}^3$ , den



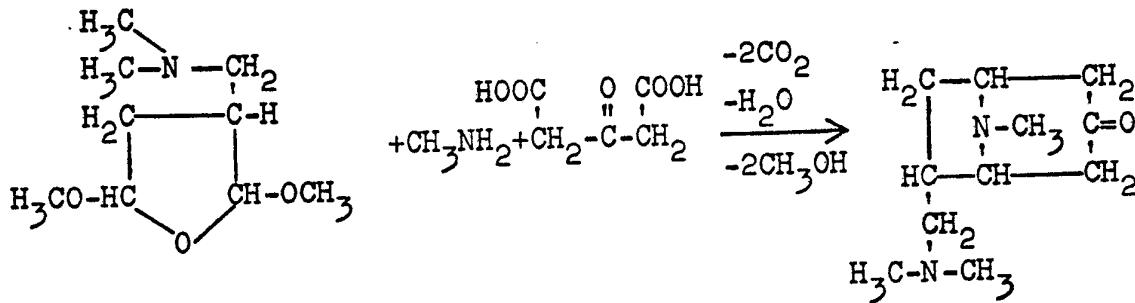
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen in 6-Stellung substituierten Tropinonen durch Umsetzung von 2,5-Dialkoxytetrahydrofuranen mit primären Aminen und Acetondicarbonsäure.

Es ist aus der britischen Patentschrift 791 770 bekannt, dass man Succindialdehyd mit Acetondicarbonsäure und Methylamin zu Tropinon umsetzen kann. Die Reaktion wird bei 55 bis 60°C durchgeführt. Anstelle des reinen Succindialdehyds verwendet man das Reaktionsgemisch seiner Herstellung durch Hydrolyse von 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran in verdünnter Salzsäure. Bevorzugt werden ein pH der Umsetzung von 5 bis 5,4 und ein Verhältnis der 3 Ausgangsstoffe von 1,25 Mol Acetondicarbonsäure zu 1,25 Mol Methylamin zu 1 Mol 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran.

bezeichnet, die einzelnen Reste  $R^3$  und  $R^4$  gleich oder verschieden sein können und jeweils für ein Wasserstoffatom, einen aliphatischen, araliphatischen oder aromatischen Rest stehen, darüber hinaus zwei Reste  $R^4$  zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom auch Glieder eines heterocycli-

schen Ringes bedeuten können, gefunden.

Die Umsetzung kann für den Fall der Verwendung von Methylamin, 2,5-Dimethoxy-3-(dimethylaminomethyl)-tetrahydrofuran durch die folgenden Formeln wiedergegeben werden:



Im Hinblick auf den Stand der Technik liefert das Verfahren nach der Erfindung auf einfacherem und wirtschaftlichem Wege die neuen, in 6- und 8-Stellung substituierten Tropone in besserer Ausbeute und Reinheit. Alle diese Vorteile des erfindungsgemäßen Verfahrens sind unter Berücksichtigung des Standes der Technik überraschend. W. Hückel, Theoretische Grundlagen der Organischen Chemie, 8. Auflage, 2. Band, Seite 758 (Akad. Verlagsgesellschaft Geest & Portig KG, Leipzig 1957) lehrt den Einfluss von Kettenverzweigungen auf eine Ringschlussreaktion. Er zeigt auf Seite 764, Tabelle 4, dass  $\beta,\delta,\delta$ -Trimethylvalerolacton wesentlich stärker zur Ringbildung neigt als  $\gamma,\delta,\delta$ -Trimethylvalerolacton und noch stärker als  $\delta$ -Methyl- $\delta$ -äthylvalerolacton. Man hätte daher vermuten müssen, dass die in 3-Stellung substituierten Ausgangsstoffe II nicht oder nur unwesentlich gespalten werden können und somit keine Umsetzung erfolgt. Bei einem pH der Reaktionslösung liegt die Amino-Gruppe der entsprechenden Ausgangsstoffe II zumindest teilweise in Salzform vor. Es ist nun bekannt, dass Amin-Salze Kondensationen von Carbonylgruppen mit aktiven Methylengruppen katalysieren (Org. Synth., Coll. Vol. 4, Seiten 234, 408 und 463 (1968)). Kondensationen zwischen den Methylengruppen in 3-Stellung am Tetrahydrofuranring mit den Aldehydgruppen aufgespaltener Tetrahydrofuranmoleküle sowie Kondensationen der aufgespaltenen Tetrahydrofuranmoleküle untereinander, und insgesamt eine starke Verringerung der Ausbeute und die Bildung heterogener Gemische zahlreicher Komponenten der Folgeprodukte vorgenannter Nebenreaktionen waren daher zu erwarten.

Die Ausgangsstoffe können miteinander in stöchiometrischer Menge oder jeder im Überschuss zum andern umgesetzt werden, vorzugsweise in einem Verhältnis von 1 bis 5, insbesondere von 1,1 bis 3 Mol Ausgangsstoff III, bezogen auf 1 Mol Ausgangsstoff II, und in einem Verhältnis von 1 bis 5, insbesondere von 1,1 bis 3 Mol Acetondicarbonsäure, bezogen auf 1 Mol Ausgangsstoff II. Bevorzugte Ausgangsstoffe II und III und dementsprechend bevorzugte Endstoffe I sind solche, in deren Formeln  $R^1$  einen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,  $R^2$  den Rest  $-OR^3$ ,

den Rest  $\begin{array}{c} R^4 \\ | \\ -N- \\ | \\ R^4 \end{array}$

den Rest  $\begin{array}{c} R^3 \\ || \\ -NH-C- \\ O \end{array}$

20 oder den Rest  $\begin{array}{c} O \\ || \\ -NH-C-N \\ | \\ R^4 \\ | \\ R^4 \end{array}$

25 bezeichnet, die einzelnen Reste  $R^3$  und  $R^4$  gleich oder verschieden sein können und jeweils für ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einen Aralkylrest mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, einen Phenylrest stehen, darüber hinaus zwei Reste  $R^4$  zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom auch Glieder eines 5- oder 6-gliedrigen, heterocyclischen Ringes, der neben dem Stickstoffatom noch ein weiteres Stickstoffatom oder ein Sauerstoffatom enthalten kann, bedeuten können. Die vorgenannten Reste und Ringe können noch durch unter den Reaktionsbedingungen inerte Gruppen und/oder Atome, z.B. Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Chloratome, substituiert sein.

40 Es kommen als Ausgangsstoffe II in Betracht: 3-Hydroxymethyl-, 3-(Methoxymethyl)-, 3-(Äthoxymethyl)-, 3-(Propoxymethyl)-, 3-(Isopropoxymethyl)-, 3-(Butoxymethyl)-, 3-(sek.-Butoxymethyl)-, 3-(Isobutoxymethyl)-, 3-(tert.-Butoxymethyl)-, 3-(Benzoxymethyl)-, 3-(Phenoxyethyl)-2,5-dimethoxy-tetrahydrofuran; 3-(Aminomethyl)-, 3-(N-Methylaminomethyl)-, 3-(N-Äthylaminomethyl)-, 3-(N-Propylaminomethyl)-, 3-(N-Isopropylaminomethyl)-, 3-(N-Butylaminomethyl)-, 3-(sek.-Butylaminomethyl)-, 3-(N-Butylaminomethyl)-, 3-(N-tert.-Butylaminomethyl)-, 3-(N-Benzylaminomethyl)-, 3-(N-Phenylaminomethyl)-, 3-(N,N-Dimethylaminomethyl)-, 3-(N,N-Diäthylaminomethyl)-, 3-(N,N-Dipropylaminomethyl)-, 3-(N,N-Diisopropylaminomethyl)-, 3-(N,N-Dibutylaminomethyl)-, 3-(N,N-Diisobutylaminomethyl)-, 3-(N,N-Diteri.-butylaminomethyl)-, 3-(N,N-Dibenzylaminomethyl)-, 3-(N,N-Diphenylaminomethyl)-, 3-(Methylcarbonamidomethyl)-, 3-(Äthylcarbonamidomethyl)-, 3-(Propylcarbonamidomethyl)-, 3-(Isopropylcarbonamidomethyl)-, 3-(Butylcarbonamidomethyl)-, 3-(Isobutylcarbonamidomethyl)-, 3-(sek.-Butylcarbonamidomethyl)-, 3-(tert.-Butylcarbonamidomethyl)-, 3-(Benzylcarbonamidomethyl)-, 3-(Phenylcarbonamidomethyl)-, 3-(N-Methylureidomethyl)-, 3-(N-Äthylureidomethyl)-, 3-(N-Propylureidomethyl)-, 3-(N-Isopropylureidomethyl)-, 3-(N-Butylureidomethyl)-, 3-(N-Isobutylureidomethyl)-, 3-(N-tert.-Butylureidomethyl)-, 3-(N-tert.-Butylureidomethyl)-, 3-(N-Benzylureidomethyl)-, 3-(N-Phenylureidomethyl)-, 3-(N,N-Dimethylureidomethyl)-, 3-(N,N-Diäthylureidomethyl)-, 3-(N,N-Dipropylureidomethyl)-, 3-(N,N-Diisopropylureidomethyl)-, 3-(N,N-Dibutylureidomethyl)-

reidomethyl)-, 3-(N,N-Diisobutylureidomethyl)-, 3-(N,N-Di-*sek*.-butylureidomethyl)-, 3-(N,N-Di-*tert*.-butylureidomethyl)-, 3-(N,N-Dibenzylureidomethyl)-, 3-(N,N-Diphenylureidomethyl)-2,5-dimethoxy-tetrahydrofuran; entsprechend unterschiedlich mit vorgenannten Substituenten am Stickstoffatom substituierte 3-(Aminomethyl)- und 3-(Ureidomethyl)-2,5-dimethoxy-tetrahydrofurane; 3-(Piperidinyl-(N)-methyl)-, 3-(Piperidinyl-(N)-carbonamidomethyl)-, 3-(Morpholinyl-(N)-methyl)-, 3-(Piperazinyl-(N)-methyl)-, 3-(Morpholinyl-(N)-carbonamidomethyl)-, 3-(Piperazinyl-(N)-carbonamidomethyl)-2,5-dimethoxy-tetrahydrofuran; entsprechend substituierte 2,5-Diäthoxy-, 2,5-Diproxy-, 2,5-Diisopropoxy-, 2,5-Dibutoxy-, 2,5-Di-*sek*.-butoxy-, 2,5-Di-*tert*.-butoxy-, 2,5-Diisobutoxytetrahydrofuran.

Es kommen als Ausgangsstoffe III in Betracht: Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, *sek*.-Butyl-, *tert*.-Butylamin.

Die Umsetzung wird im allgemeinen bei einer Temperatur von 20 bis 110, vorzugsweise von 70 bis 105°C im ersten Schritt und von 25 bis 70°C im zweiten Schritt, drucklos oder unter Druck, kontinuierlich oder diskontinuierlich durchgeführt. Im ersten Schritt verwendet man Wasser als Reaktionspartner, zweckmäßig in einer Menge von 25 bis 250, vorzugsweise von 50 bis 60 Mol je Mol Ausgangsstoff II. Im allgemeinen dient Wasser gleichzeitig als Lösungsmittel für beide Schritte. Gegebenenfalls können noch unter den Reaktionsbedingungen inerte organische Lösungsmittel, wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykol, Methanol, Äthanol, Isopropanol; oder entsprechende Gemische untereinander oder mit Wasser verwendet werden. Das organische Lösungsmittel oder Gemische des organischen Lösungsmittels mit Wasser kommen in einer Menge von 10 bis 500, vorzugsweise von 100 bis 200 Gewichtsprozent Lösungsmittel, bzw. Lösungsmittelgemisch, bezogen auf Ausgangsstoff II, in Betracht.

Im ersten Schritt wird ein pH von 0 bis 3, vorzugsweise von 0,5 bis 2,5 eingehalten. Zur Einstellung des pH gibt man entsprechende Anteile an Säure zu. Es kommen anorganische und organische Säuren in Betracht. Anstelle einbasischer Säuren können auch äquivalente Mengen mehrbasischer Säuren zur Anwendung gelangen. Beispielsweise sind folgende Säuren geeignet: Benzolsulfonsäure, Toluolsulfinsäuren, Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Jodwasserstoff, Perchlorsäure, Schwefelsäure, salpetrige Säure, Phosphorsäure, Salpetersäure. Bevorzugt sind Schwefelsäure und insbesondere Salzsäure.

Im zweiten Schritt wird ein pH von 4 bis 6, vorzugsweise von 5,0 bis 5,5 eingehalten. Zur Einstellung dienen basische Verbindungen. Bevorzugte basische Verbindungen sind tertiäre Amine, Erdalkali-, Ammonium- und insbesondere Alkaliverbindungen sowie entsprechende Gemische. Vorteilhafte Alkali- und Erdalkaliverbindungen sind die Hydroxide, Oxide, Carbonate, Bicarbonate, Salze schwächer bzw. mehrbasischer Säuren von Calcium, Barium, Magnesium, Lithium und insbesondere Natrium und Kalium. Es kommen z.B. als basische Verbindungen in Frage: Kaliumhydroxid,

Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Lithiumcarbonat, Natriumbicarbonat, Kaliumbicarbonat, Calciumhydroxid, Bariumoxid, Magnesiumhydroxid, Calciumcarbonat, Natriumacetat. Bevorzugt sind insbesondere Kalilauge und Na<sub>4</sub>onlauge. Ebenfalls kann man das primäre Amin III als Salz oder als freie Base, gegebenenfalls im Überschuss, zugeben und so das pH zusammen mit einer der vorgenannten basischen Verbindungen einstellen.

Die Reaktion kann wie folgt durchgeführt werden: Ein Gemisch von Ausgangsstoff II, Säure und Wasser wird bei der Reaktionstemperatur und dem pH des ersten Schrittes während 0,1 bis 5, vorzugsweise 0,25 bis 2 Stunden gehalten. Dann stellt man das pH des zweiten Schrittes mit Base ein, gibt Ausgangsstoff III und Acetondicarbonsäure zu und hält das Gemisch während 0,5 bis 10, vorzugsweise 1 bis 6 Stunden bei der Reaktionstemperatur und bei dem pH des zweiten Schrittes. Dann wird der Endstoff aus dem Gemisch in üblicher Weise, z.B. durch Einstellen des Gemisches auf ein pH von 8 bis 12 mit Base, Extraktion, z.B. mit Äther, und fraktionierte Destillation des Extrakts, abgetrennt.

Die nach dem Verfahren der Erfindung erhältlichen neuen, in 6-Stellung substituierten Tropinone sind interessante Ausgangsstoffe für die Herstellung von Farbstoffen, Pflanzenschutzmitteln und insbesondere von Pharmazeutika, z.B. mit spasmolytischer Wirkung. Durch Reduktion mit Wasserstoff in Gegenwart von Nickelkatalysatoren, z.B. nach dem Verfahren der US-Patentschrift 2 366 760, erhält man 6-substituierte Tropine, die durch Veresterung mit Acetyltropasäurechlorid, z.B. nach dem Verfahren der Chemischen Berichte, Band 41, Seiten 730 bis 732 (1908), in 6-substituierte Atropine überführt werden können. Atropin und seine Derivate sind wichtige Spasmolytika (Kuschinsky und H. Lüllmann, Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, 6. Auflage, Stuttgart 1974, Seiten 11 und 13).

Die im folgenden Beispiel aufgeführten Teile bedeuten Gewichtsteile. Sie verhalten sich zu den Volumenteilen wie Kilogramm zu Liter.

#### Beispiel

Zu 427 Volumenteilen 1-N-HCl und 342 Volumenteilen Wasser werden 81 Teile 2,5-Dimethoxy-3-(dimethylamino-methyl)-tetrahydrofuran gegeben. Die Lösung wird auf 100°C am Rückfluss erwärmt und es wird mit 1-N-HCl ein pH von 1,5 eingestellt. Das Gemisch wird eine Stunde bei pH 1,5 unter Rückfluss erhitzt und mit 1-N-Natronlauge auf pH = 6 eingestellt. Diese Lösung wird während 30 Minuten zu einem Gemisch aus 148 Teilen Acetondicarbonsäure, 68 Teilen Methylamin-Hydrochlorid, 171 Teilen Natriumacetat und 570 Teilen Wasser gegeben. Das Gemisch wird bei pH 5 4 Stunden bei 25°C und 2 Stunden bei 60°C nachgerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 125 Teile Kaliumcarbonat und 171 Teile Natriumchlorid zugegeben. Das Gemisch wird mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherlösungen werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird destilliert. Man erhält 74 Teile 6-Dimethylamino-8-methyl-tropinon vom Kp 150 bis 160°C/2 mbar (89% der Theorie).