

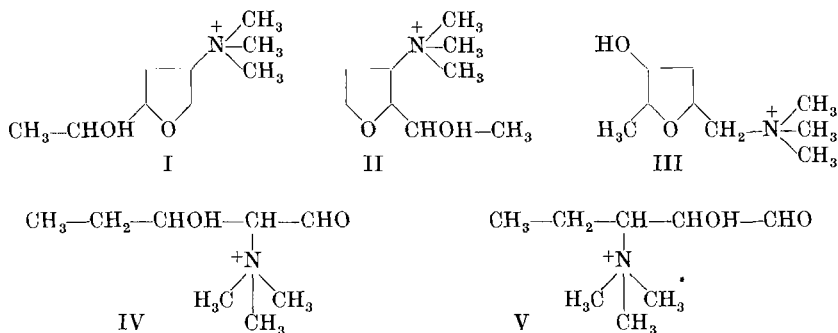
## 104. Indirekter Konstitutionsbeweis für Muscarin durch synthetische Versuche.

5. Mitteilung über Muscarin<sup>1)</sup>

von C. H. Eugster<sup>2)</sup> und P. G. Waser<sup>3)</sup>.

(4. IV. 57.)

In der 3. Mitteilung über Muscarin<sup>4)</sup> wiesen wir durch Abbaureaktionen folgende funktionelle Gruppen in der Molekel nach: eine Trimethylammonium-, C-Methyl-, Hydroxyl- und eine Glykolmonoäthergruppierung. Ein Tetrahydro-furan-Ring wurde wahrscheinlich gemacht. Der positive Ausfall der Jodoformreaktion am Muscarin bewog uns, die Hydroxylgruppe in einer Äthylseitenkette anzunehmen, so dass die Strukturen I und II für die Muscarinmolekel vorgeschlagen wurden. Weitere Abbauersuche konnten damals aus Materialmangel nicht mehr durchgeführt werden. Leider fiel die Fliegenpilzernte 1955 in der Schweiz wegen der ungünstigen Wetterverhältnisse aus. Erst 1956 konnten wieder genügend Pilze gesammelt werden, deren Aufarbeitung<sup>5)</sup> Anfang 1957 die ersten Reinpräparate lieferte. Die neuen Abbauersuche und die seit längerer Zeit betriebenen Synthesen ergaben das Resultat, dass die Formeln I und II unrichtig, und dass sie durch Formel III zu ersetzen sind. Inzwischen sind die Resultate bekannt geworden, die *F. Kögl, C. A. Salemink, H. Schouten & F. Jellinek*<sup>6)</sup> an Muscarin der Ernte 1955 gewonnen haben. Die holländischen Autoren ziehen die alte Summenformel  $C_8H_{18}O_2N^+$  und die daraus abgeleiteten



<sup>1)</sup> 4. Mitteilung, *Helv.* **40**, 886 (1957).

<sup>2)</sup> Chemisches Institut der Universität Zürich.

<sup>3)</sup> Pharmakologisches Institut der Universität Zürich.

<sup>4)</sup> *Helv.* **39**, 1023 (1956).

<sup>5)</sup> Die Sammlung und Aufarbeitung von 1500 kg Fliegenpilzen wurde von der pharmazeutischen Abteilung der *J. R. Geigy AG*, Basel, durchgeführt.

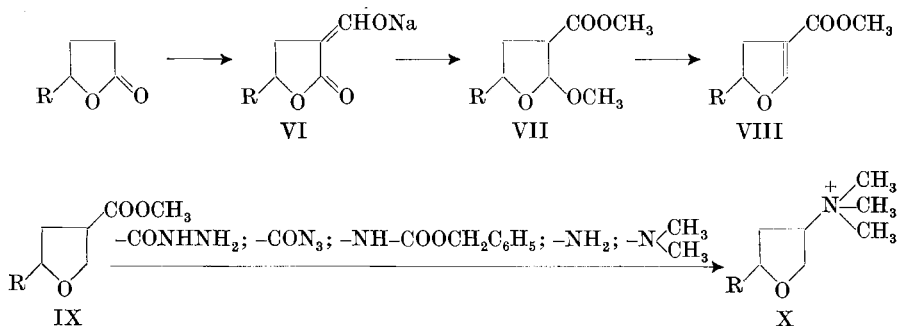
<sup>6)</sup> *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **76**, 109 (1957). Faszikel erhalten am 23. 3. 1957.

Strukturen IV und V<sup>7)</sup> zurück und beweisen nun – im Wesentlichen durch *Röntgen*-Strukturanalyse –, dass dem Muscarin die Formel III zukommt. Chemisch wurde durch energische Reduktion mit Jodwasserstoffsäure/Phosphor Trimethyl-n-hexyl-ammoniumchlorid gewonnen, was ebenfalls gegen die von uns bevorzugte Formel I spricht.

Im Folgenden seien die Ergebnisse vorgelegt, die wir inzwischen durch synthetische Versuche, sowie durch neue Reaktionen am Muscarin selbst erzielt haben.

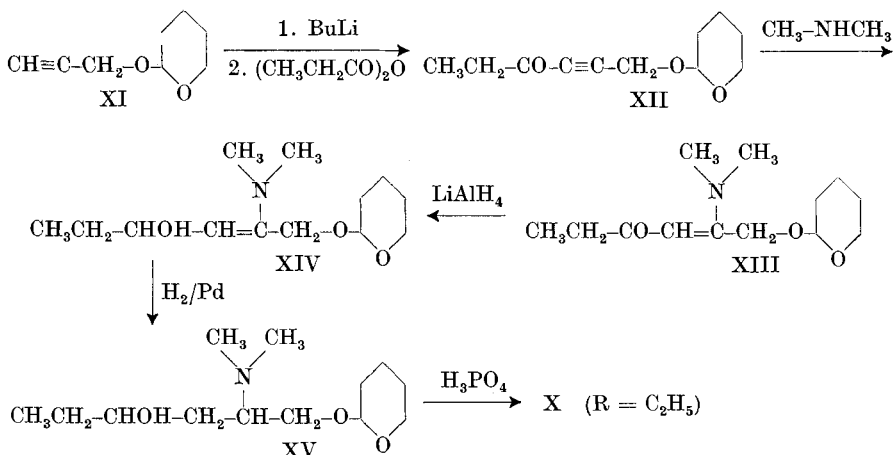
Zur Synthese von 3-Amino-5-alkyl-tetrahydro-furanen schlugen wir folgende Wege ein (Formelschemata 1–4):

Formelschemata 1 (R = H) und 2 (R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)



1 und 2:  $\gamma$ -Butyrolacton (bzw. Caprolacton) wurde mit Ameisensäureester zur Hydroxymethylenverbindung VI kondensiert und diese nach *Korte & Machleidt*<sup>8)</sup> in den Dihydro-furancarbonester VIII (R = H oder C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) umgewandelt.

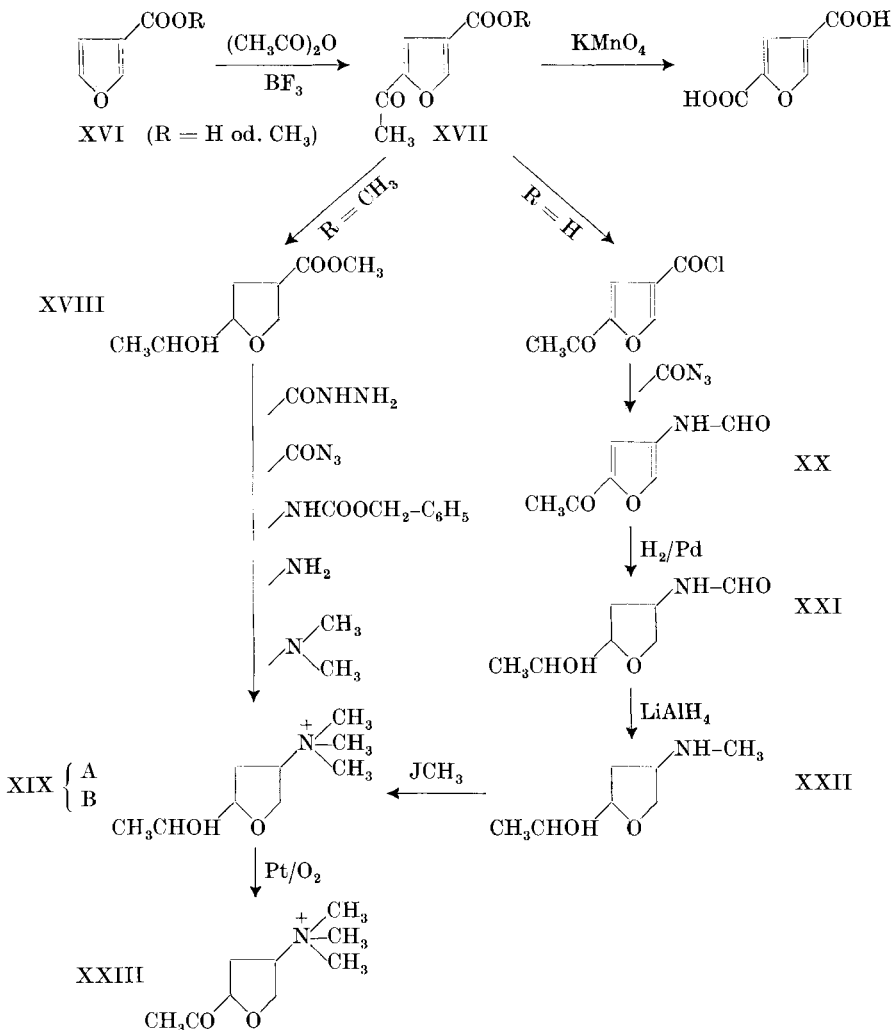
Formelschema 3.



<sup>7)</sup> F. Kögl, H. Duisberg & H. Erxleben, *Liebigs Ann. Chem.* **489**, 156 (1931).

<sup>8)</sup> F. Korte & H. Machleidt, *Chem. Ber.* **88**, 1684 (1955).

## Formelschema 4.



Nach Reduktion der Äthylenbindung wurde die Carboxylgruppe nach *Curtius* abgebaut, die primären Amine nach *Eschweiler-Clarke* methyliert und mittels Methyljodid in die quaternären Salze von X verwandelt

		Smp.		Smp.	
X R = H	X-Jodid	226—226,5°	R = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	X-Jodid	142—144°
	X-Chlorid	298—299°		X-Chlorid	151—152°
	X-Tetrachloroaurat	228—229°		X-Tetrachloroaurat	116—118°

Sämtliche Stufen verliefen mit guten Ausbeuten. Die quaternären Salze sind stabile, zum Teil extrem hygroskopische und wasserlösliche Verbindungen.

3. Die Verbindung X ( $R = C_2H_5$ ) konnte auch durch eine Ringschlussreaktion am entsprechenden Glykol hergestellt werden. Zu diesem Zwecke setzten wir den Pyranyläther XI des Propargylalkohols<sup>9)</sup> mit Butyllithium und Propionsäureanhydrid ins Acetylenketon XII um. An dieses wurde in gut verlaufender Reaktion Dimethylamin angelagert ( $\rightarrow$  XIII). Die Reduktion dieses ungesättigten Aminoketons (in Äthanol  $\lambda_{\max} = 315 \text{ m}\mu$ ;  $\epsilon = 22650$ ) gelang katalytisch nicht gut. Offenbar spaltet das zuerst entstehende gesättigte Aminoketon sehr leicht Dimethylamin ab. Die Ausbeute liess sich sehr verbessern, wenn zuerst die Ketongruppe mit  $LiAlH_4$  und hierauf die Äthylenbindung katalytisch reduziert wurde ( $\rightarrow$  XV). Der Ringschluss mit Phosphorsäure ergab das 3-Dimethylamino-5-äthyl-tetrahydro-furan, dessen quaternäre Salze mit den auf dem Lactonweg hergestellten Salzen von X identisch waren. Wir konnten kein Isomer feststellen. Es dürfte sich in beiden Fällen um die cis-Verbindung handeln.

4. Weiter acetylierten wir Furan- $\beta$ -carbonsäure und deren Methyl-ester mit Acetanhydrid und Bortrifluorid zur 5-Acetyl-furan-3-carbonsäure (XVII) bzw. deren Methylester. Die Stellung der eintretenden Acetylgruppe ergibt sich aus den Substitutionsregeln am Furankern von *Gilman*<sup>10)</sup>, aus dem UV.-Spektrum (vgl. Fig. 1) und aus dem Abbau mit  $KMnO_4$  zur bekannten Furan-2,4-dicarbon-säure.

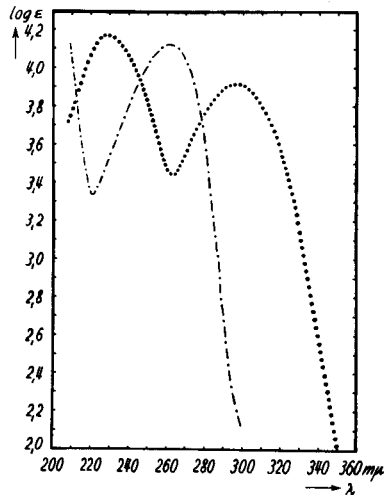


Fig. 1.

..... XX in Äthanol

$\lambda_{\max}$  229 ( $\epsilon$  14900)

295 ( $\epsilon$  8160)

$\lambda_{\min}$  263 ( $\epsilon$  2730)

----- XVII (Methylester) in Äthanol

$\lambda_{\max}$  263 ( $\epsilon$  13240)

$\lambda_{\min}$  221 ( $\epsilon$  2160)

<sup>9)</sup> H. B. Henbest, E. R. H. Jones & I. M. S. Walls, J. chem. Soc. **1950**, 3646.

<sup>10)</sup> H. Gilman & R. R. Burtner, J. Amer. chem. Soc. **55**, 2903 (1933).

Die vollständige katalytische Reduktion von XVII ( $R = CH_3$ ) zu XVIII bot einige Schwierigkeiten, da der Furanring ziemlich leicht hydrogenolytisch aufgespalten wurde. Mit einem milden Palladiumkatalysator in Methanol trat hingegen nur sehr geringe Hydrogenolyse ein, jedoch war dann eine Nachreduktion mit Platin in Eisessig notwendig. Der weitere Weg führte über das Hydrazid und Azid zum Benzylurethan. Nach Hydrogenolyse und Methylierung erhielt man die quaternären Salze von XIX, die an einer Cellulose-Säule getrennt wurden. Das leichter eluierte Racemat A (Smp.: Chlorid 140–142° Tetraphenylborat 214,5–216,5°; Tetrachloroaurat 114,5–115°; Reineckat 145–146°) erwies sich mit Muscarin als nicht identisch. Das etwas langsamer durch die Säule wandernde Racemat B (Smp. Chlorid 175,5–176°; Tetraphenylborat 197,5–199,5°; Tetrachloroaurat 151–152,5°; Reineckat 157–158°) war vom Muscarin ebenfalls eindeutig verschieden. Beide Chloride sind äusserst hygroskopisch und wandern im Papierchromatogramm etwas langsamer als Muscarinchlorid und sprechen auf *Dragendorff'sches* Reagens sofort mit roter Farbe an, während der Muscarinfleck erst nach einiger Zeit und heller rot anspricht. – Wenn 2-Acetyl-furan-4-carbonsäure über das Säurechlorid ins Azid verwandelt wird, so lässt sich dieses in Ameisensäure in die N-Formylverbindung XX verwandeln<sup>11</sup>), die bei 190–191° schmilzt und als Chromogen in der *Morgan-Elson*-Reaktion positiv reagiert<sup>12</sup>). Die sehr intensiv violettrote Farbe entwickelt sich charakteristisch langsam und ist recht stabil. Die Lösung zeigt Absorptionsmaxima bei 606, 558 und (516) m $\mu$ . Die reine Verbindung lässt sich mit dem braunen Palladiumoxydhydrat-Bariumsulfat-Katalysator nach *Kuhn & Haas*<sup>13</sup>) in Methanol glatt zu XXI reduzieren (nicht in Eisessig, auch nicht mit Platinoxid nach *Adams* in Eisessig oder Methanol!), wobei 3 Mole Wasserstoff angelagert werden. Nach Reduktion der N-Formylverbindung XXI mit Lithiumaluminiumhydrid und vollständiger Methylierung des erhaltenen N-Methylamins XXII trennten wir das Gemisch der quartären Verbindungen an einer Cellulosesäule auf und erhielten die bereits bekannten Isomere A und B. Somit kommt diesen sehr wahrscheinlich cis-Konfiguration zu. Entsprechende Reduktionsversuche an den Furanverbindungen mittels Li + Alkohol in flüssigem Ammoniak oder mit Natriumamalgam usw. schlugen alle fehl (einige der entsprechenden Versuche sind im experimentellen Teil erwähnt).

5. In der Folge haben wir die Isomere A und B zum Keton oxydiert, um dieses zu Isomerisationsversuchen zu benutzen. Die

<sup>11</sup>) Vergleiche analoge Reaktionsfolgen bei *R. Kuhn & G. Krüger*, Chem. Ber. **89**, 1473 (1956); ferner *H. M. Singleton & W. R. Edwards*, J. Amer. chem. Soc. **60**, 540 (1938), und *H. B. Stevenson & J. R. Johnson*, *ibid.* **59**, 2525 (1937).

<sup>12</sup>) *R. Kuhn*, Aminozucker, Z. angew. Chem. **69**, 23 (1957), Abschnitt 13.

<sup>13</sup>) *R. Kuhn & H. J. Haas*, Z. angew. Chem. **67**, 785 (1955).

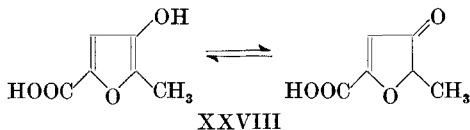
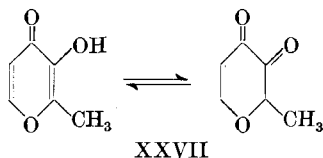
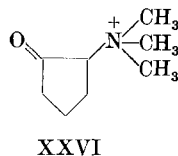
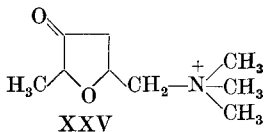
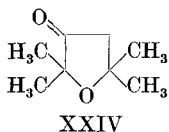
Oxydation gelang überraschend gut katalytisch mit Sauerstoff in Gegenwart von Platin<sup>14</sup>). Beim Isomer A verlief sie rasch und blieb bei einem Verbrauch von 0,5 Molen Sauerstoff stehen. Beim Isomer B war die Absorption unter vergleichbaren Bedingungen noch rascher, ohne aber bei 0,5 Molen Sauerstoffverbrauch stehenzubleiben. Die Reaktionsprodukte der Isomeren A und B waren identisch (Keton XXIII; Smp. Chlorid 185,5–187°; Tetrachloroaurat 119–120°) und erwiesen sich als recht stabil. Umlagerungsversuche mit Basen und nachfolgende Borhydridreduktion ergeben in keinem Falle Substanzen mit dem etwas grösseren Rf-Wert des Muscarins.

Sobald neues Muscarinchlorid zur Verfügung stand, unterwarfen wir dieses ebenfalls der katalytischen Oxydation zum Keton (Keton-muscarinchlorid XXV). Diese verlief langsam, aber sehr spezifisch. Das Keton XXV wurde als kristallines Chloroaurat gefasst. Aus den UV.- und IR.-Absorptionsspektren ergab sich sofort ein grundlegender Unterschied (vgl. Tab. 1) zu dem synthetisierten isomeren Keton XXIII:

Tabelle 1.

Absorptionsspektren von Trimethyl-[2-acetyl-tetrahydro-furyl-(4)]-ammoniumchlorid und einiger gesättigter Fünfring-Ketone.

	UV.	IR. $\nu$ C = O
XXIII	$\lambda_{\max}$ 270,5 m $\mu$ , $\epsilon = 32$ (Chlorid in Wasser)	1709 cm <sup>-1</sup> (Tetrachloroaurat, in Nujol)
XXIV <sup>15</sup> ) (ein Hydrofuranon)	$\lambda_{\max}$ 294 m $\mu$ , $\epsilon = 36$ (Chlorid in Äthanol)	1752 cm <sup>-1</sup> (Film)
XXV (Ketonmuscarin)	$\lambda_{\max}$ 279 m $\mu$ , $\epsilon = 139$ (Chlorid in Wasser)	1754 cm <sup>-1</sup> (Tetrachloroaurat in Nujol)
XXVI (ein Cyclopentanon)	—	1751 cm <sup>-1</sup> (Tetrachloroaurat, in Nujol)



<sup>14</sup>) R. P. A. Sneeden & R. B. Turner, J. Amer. chem. Soc. **77**, 190 (1955); vgl. auch P. Karrer & W. J. Hess, Helv. **40**, 265 (1957).

<sup>15</sup>) Messwerte von C. Sandris & G. Ourisson, Bull. Soc. chim. France **1956**, 958.

Aus den spektroskopischen Befunden der Tab. 1 geht hervor, dass die Ketogruppe im Ketomuscarin in einem Fünfring angeordnet ist und dass die bisherigen Konstitutionsannahmen falsch waren. Ketomuscarin konnte dementsprechend auch nicht ins Keton XXIII umgelagert werden, und seine Borhydrid-Reduktion ergab in keinem Falle Verbindungen mit dem papierchromatographischen Verhalten der Isomeren XIX A oder B, sondern wiederum Muscarin. — Ketomuscarin ist ziemlich labil, vor allem in alkalischer Lösung. Es reduzierte Goldchlorid (nach Zugabe von Alkali) und *Fehling'sche* Lösung, spaltete aber beim Kochen mit überschüssigem Silberoxyd oder mit verdünnter Lauge kaum Trimethylamin ab. Das analog hergestellte Cyclopentanonderivat XXVI hingegen entwickelt mit Silberoxyd oder verdünnter Lauge beim Erwärmen reichlich Trimethylamin.

Diese Versuche zeigen, dass die von uns<sup>4)</sup> vorgeschlagenen Strukturen I und II ( $\beta$ -Aminoalkohol!) für Muscarin nicht zutreffen, sondern dass ihm Formel III zuzuweisen ist.

In diesem Stadium unserer Arbeit erschien die Veröffentlichung der holländischen Autoren, in der die Struktur III für Muscarin streng bewiesen wurde und darüber hinaus der sterische Bau aufgeklärt werden konnte.

Rückblickend ist zu sagen, dass wir bei der Interpretation des am Muscarin positiv verlaufenen Jodoformtestes<sup>16)</sup> übersahen, dass auch Verbindungen wie Maltol (XXVII)<sup>17)</sup> und das  $\beta$ -Furanol XXVIII<sup>18)</sup> mit Hypojodit Jodoform liefern. Ferner erklärt nun die Struktur III auch das Auftreten von Trimethylamin, Dimethyläthylamin und höheren Dimethyl-alkylaminen unter den basischen Reaktionsprodukten der Kalischmelze<sup>16)</sup>. Abweichend davon haben alle untersuchten  $\beta$ -Trimethylammonio-tetrahydro-furane (Typus der Verbindung I) bei der Kalischmelze immer nur Trimethylamin ergeben.

Pharmakologische Prüfung. Die pharmakologische Prüfung der synthetisch gewonnenen Tetrahydro-furan-Verbindungen erfolgte an Fröschen und Katzen. Am isolierten Froschherzen (nach *Straub*) wurde die minimale Dosis der muscarinischen Lähmung von 25% der Herzamplitude bestimmt. Sie war mit Atropin leicht aufzuheben. Zum Nachweis der nicotinischen Wirkung wählten wir die submaximale Kontraktion des isolierten *Musculus rectus* des gleichen Tieres, um dadurch einen Wirksamkeitsvergleich mit Acetylcholin zu erhalten. Der Quotient nicotinisch/muscarinisch soll ein Mass für die Elektivität der peripher-cholinergischen gegenüber der ganglionär-cholinergischen Wirkung sein.

<sup>16)</sup> C. H. Eugster, *Helv.* **39**, 1028 (1956).

<sup>17)</sup> W. Feuerstein, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **34**, 1805 (1901).

<sup>18)</sup> E. Votoček & S. Malachta, *Coll. Trav. chim. Czech.* **4**, 87 (1932).

**Tabelle 2.**  
Frosch (Dosen pro ml Perfusions- oder Badeflüssigkeit).

	isoliertes Herz $\frac{1}{4}$ Lähmung (muscarinisch)	isolierter <i>M. rectus</i> submax. Kontraktion (nicotinisch)	Quotient nicot./musc.
Acetylcholin . . . . .	0,001 $\gamma$	5,0 $\gamma$	5000
Muscarin-Cl . . . . .	0,0084 $\gamma$	>0,5 mg	>60000
X-Chlorid (R = H) . . .	0,98 mg	0,54 mg	0,56
X-Chlorid (R = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) . . .	0,97 $\gamma$	0,33 mg	340
XIX-A-Chlorid . . . . .	0,086 $\gamma$	—	—
XIX-B-Chlorid . . . . .	0,024 $\gamma$	—	—

Eine genaue Analyse führten wir mit Katzen in Dial-Nembutal-Narkose durch. Es wurden die minimalen Dosen für die muscarinische Blutdrucksenkung und nach Atropinisieren der nikotinische Blutdruckanstieg und die Curarewirkung auf den *Musculus gastrocnemicus* bestimmt. Die Elektivitätskoeffizienten nicotinisch/muscarinisch u. curareartig/muscarinisch sind bei der Katze natürlich nicht gleich wie bei den Versuchen mit isolierten Froschorganen.

Die muscarinische Wirkung unserer Tetrahydro-furan-Verbindung ist, verglichen mit Muscarin und mit 5-Methylfurfuryl-trimethylammoniumjodid<sup>19)</sup>, 100–1000mal geringer, die nicotinischen Effekte sind dafür ausgeprägter. Für Muscarin<sup>20)</sup> und die Furfurylverbindungen sind auch keine Curarewirkungen bekannt. Furfuryl-trimethylammonium (Furmethid) ist wenig wirksam und hat von der cholinergisch wirksamen 5-Atomkette vom Stickstoff an nur noch 4 Atome: (N)–C–C–O–C. Auch unsere Tetrahydro-furan-Verbindungen haben über den Furan-Sauerstoff gezählt nicht die optimalen 5, sondern 6 Atome: (N)–C–C–O–C–C–C, was vielleicht die geringere muscarinische und verstärkte nikotinische Wirkung, verglichen mit Muscarin und der 5-Methylfurfuryl-Verbindung, erklärt. Alle wirksamen Verbindungen haben ein C<sub>2</sub> Verbindungsstück zwischen dem Kationenkopf und dem Äthersauerstoff wie beim Acetylcholin. Der Äthersauerstoff selbst scheint für die cholinergische Wirkung von grosser Bedeutung zu sein. Die Carbonylgruppe im Acetylcholin ist wirkungsmässig ersetzbar durch eine in der Nähe des Furan-Sauerstoffes situierte Hydroxylgruppe, die aber auch bei relativ starker muscarinischer Wirkung (Chlorid von X; R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) fehlen kann.

**Tabelle 3.**  
Katze (Dosen pro kg Gewicht).

	Blutdruck- senkung (muscarinisch)	Blutdruck- anstieg (atropini- siert; niko- tinisch)	minim. mus- kelparalyt. Dosis ( <i>Gastro- cnemicus</i> ; curareartig)	Quotienten		Gesamt- wirkung
				nicot./ musc.	Curare/ musc.	
Acetylcholin . . . . .	0,01 $\gamma$	1 mg		100000		
Muscarin-Cl . . . . .	0,005 $\gamma$	>100 $\gamma$		>20000		
X-Chlorid (R = H) . . . . .	30 $\gamma$	300 $\gamma$	1,8 mg	10	60	
X-Chlorid (R = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) . . . . .	1,5 $\gamma$	300 $\gamma$	1 mg	200	666	musca- rinisch
XIX-A-Chlorid . . . . .	10 $\gamma$	5 mg	>10 mg	500	>1000	musca- rinisch
XIX-B-Chlorid . . . . .	15 $\gamma$	500 $\gamma$	3 mg	33	200	

<sup>19)</sup> H. R. Ing, P. Kordik & D. P. H. Tudor Williams, Brit. J. Pharmacol. 7, 103 (1952).

<sup>20)</sup> P. G. Waser, Experientia 11, 452 (1955).



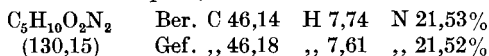
Diese Arbeit wurde unterstützt durch Beiträge der *Privatdozentenstiftung an der Universität Zürich*, der *Jubiläumsspende für die Universität Zürich* und der *Fritz Hoffmann-La Roche-Stiftung zur Förderung wissenschaftlicher Arbeitsgemeinschaften*. Allen Stiftungen sprechen wir unseren besten Dank aus. Herrn Prof. Dr. P. Karrer danken wir für sein Interesse an den Muscarin-Arbeiten, der *J. R. Geigy AG*, Basel für die Überlassung von Muscarintetrachloraurat und anderen Substanzen.

### Experimenteller Teil.

1. Synthese von 3-Trimethylammonio-tetrahydro-furan-Salzen (Salze von X, R=H).

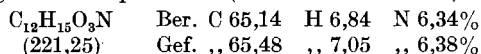
a) Tetrahydro-furan-3-carbonsäure-methylester (IX, R=H). 28,63 g 4,5-Dihydro-furan-3-carbonsäure-methylester (hergestellt nach <sup>8)</sup>) wurden mit 1,5 g Palladium-Bariumsulfat (5-proz.) in Methanol bei Zimmertemperatur und Normaldruck hydriert. Die Wasserstoffabsorption war sehr rasch, aber nicht ganz vollständig (97,5% der Theorie). Nach Abfiltrieren des Katalysators und vorsichtigem Entfernen des Lösungsmittels destillierte der gesättigte Ester bei 61—65°/12 Torr. Ausbeute 83%. Er riecht unangenehm schweissartig.

b) *Curtius*-Abbau zum 3-Amino-tetrahydro-furan. 18,5 g Tetrahydro-furan-3-carbonsäure-methylester wurden in 30 cm<sup>3</sup> abs. Äthanol gelöst und mit 7,1 g Hydrazinhydrat versetzt. Die Lösung erwärmte sich und wurde anschliessend 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Verdampfen des Lösungsmittels und Destillation des Rückstandes (Sdp. 100—110° (Badtemperatur)/0,01 Torr erhielt man das kristalline, hygroskopische Hydrazid vom Smp. 85,5—87°.



Das Hydrazid wurde in 80 cm<sup>3</sup> 2-n. HCl gelöst und mit Äther überschiehtet. Unter Eiskühlung und guter Durchmischung tropften wir langsam eine Lösung von 12,1 g Kaliumnitrit in wenig Wasser zu. Nach beendeter Reaktion (Kontrolle des pH und Tüpfeln mit Jodkaliumstärkepapier) trennte man die Ätherschicht ab und extrahierte die wässrige Lösung noch fünfmal mit Äther. Die Extrakte wurden durch Zugabe von Trockeneisstückchen kühl gehalten.

Die vereinigten Extrakte wuschen wir mit etwas Natriumchloridlösung und trockneten sie kurz über Magnesiumsulfat. Nach Filtration und Konzentration im Vakuum auf  $\frac{1}{4}$  des ursprünglichen Volumens wurden 50 cm<sup>3</sup> absolutes Benzol zugegeben und die Lösung erneut auf  $\frac{1}{3}$  des Volumens eingengt. Die Zugabe von Benzol und das Eindampfen muss wiederholt werden, wenn die Lösung noch trüb ist. Hierauf fügten wir 20 cm<sup>3</sup> absoluten Benzylalkohol zur Azidlösung und erwärmten diese nach Zugabe eines Platintetraeders im Wasserbad. Die Stickstoffentwicklung begann bei 40—50°. Sie wurde durch vorsichtiges Steigern der Badtemperatur zu Ende geführt. Schliesslich kochte man noch 3 Std. unter Rückfluss. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Aufnehmen des Rückstandes in Äther kristallisierte ein Teil des Benzylurethanes aus. Aus den Mutterlaugen gewannen wir durch Kugelrohrdestillation (Sdp. 120—135° (Luftbad)/0,02 Torr.) weitere Mengen vom Smp. 60—61° (aus Äther-Petroläther). Ausbeute 21,14 g.



Die Hydrogenolyse des Benzylurethanes (20,92 g) wurde mit Pd-Bariumsulfat (5-proz., 0,5 g) in Äthanol durchgeführt. Es waren weitere Zugaben von  $2 \times 0,2$  g Pd-Mohr notwendig, um die Reaktion zu beenden. Nach Filtration und Neutralisation mit n. HCl verjagten wir das Lösungsmittel im Vakuum, lösten den Rückstand in ganz wenig Wasser und überschiehteten mit viel Äther. Hierauf wurde soviel pulverisiertes KOH zugegeben, bis das Wasser gebunden war. Der Äther wurde abgetrennt und das Pulver mehrmals mit frischem Äther ausgekocht. Die vereinigten Extrakte lieferten nach dem Trocknen über KOH, nach vorsichtigem Entfernen des Lösungsmittels und Destillation des Rückstandes das gesuchte  $\beta$ -Amino-tetrahydro-furan als wasserhelles Öl vom Sdp. 73°/59 Torr. Ausbeute 6,31 g.

$\beta$ -Amino-tetrahydro-furan ist in Wasser spielend leicht löslich. Die wässrige Lösung reagiert stark alkalisch. Goldchlorid wird in 0,1-n. HCl sofort reduziert; *Fehling'sche* Lösung reduziert in der Hitze; ammoniakalische Silbernitratlösung wird in der Hitze langsam reduziert; *Nessler's* Reagens gibt einen weissen Niederschlag.

C, H-Analysen konnten nicht ausgeführt werden, da die Substanz im Quarzrohr ( $1000^{\circ}$ ) regelmässig mit grosser Gewalt explodierte.

$C_4H_9ON$  (87,12) Ber. N 16,08 Gef. N 15,78% (*Dumas*)

c) Methylierungen. Dimethyl-[tetrahydro-furyl-(3)]-amin: 4,293 g primäres Amin, 9,4 g Formalin (35-proz.) und 6,80 g Ameisensäure (99-proz.) wurden zusammen 10 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach der Zugabe von  $26\text{ cm}^3$  2-n. HCl dampften wir im Vakuum zur Trockene und sublimierten den Rückstand im Hochvakuum (Badtemp.  $110\text{--}120^{\circ}/0,01$  Torr.) Ausbeute 6,212 g. Nach Umkristallisation aus Methanol-Aceton Smp.  $140^{\circ}$ . Sehr hygroskopisches farbloses Salz. Das freie tertiäre Amin wurde wie bei der primären Verbindung erhalten. Sdp.  $77\text{--}78^{\circ}/80$  Torr.

Die Analysen des freienamins boten grosse Schwierigkeiten, der C-Wert wurde bis zu 20% zu niedrig gefunden. Das Hydrochlorid verbrannte normal. Sein Chlorgehalt wurde durch direkte Titration bestimmt.

$C_6H_{13}ON.HCl$  Ber. C 47,52 H 9,31 N 9,24 Cl 23,39%  
(151,64) Gef. „ 47,00 „ 9,32 „ 9,00 „ 25,22%

Die Base ist in Wasser sehr leicht löslich, sie reduziert *Fehling'sche* Lösung und  $AgNO_3/NH_3$  in der Hitze etwas. *Nessler's* Reagens gibt kalt keinen Niederschlag.

Das Trimethyl-[tetrahydro-furyl-(3)]-ammoniumjodid (X-Jodid; R = H) (aus  $1,032\text{ g}$  tertiärem Amin +  $1\text{ cm}^3$   $JCH_3$  in Äther) schmilzt nach der Umkristallisation aus Äthanol-Äther bei  $226\text{--}226,5^{\circ}$  (Kurzes Therm.). Lange Prismen.

$C_7H_{16}ONJ$  Ber. C 32,70 H 6,28 N 5,45 J 49,37%  
(257,12) Gef. „ 32,38 „ 6,10 „ 5,18 „ 49,32%

Aus  $2,2\text{ g}$  Jodid wurde durch Umsatz mit Silberchloridsuspension in 50-proz. Methanol das X-Chlorid gewonnen, welches nach dem Trocknen im Hochvakuum aus Isopropanol-Aceton in grossen Nadeln kristallisierte. Smp.  $298\text{--}299^{\circ}$  (Gasentwicklung und Verschwinden der Substanz).

$C_7H_{16}ONCl$  Ber. C 50,74 H 9,73 N 8,45 Cl 21,40%  
(165,67) Gef. — — „ 8,45 „ 20,50%

Die C, H-Analyse war nach der empty-tube-Methode (Quarzrohr,  $1000^{\circ}$ ,  $O_2$ -Strom) nicht durchführbar. Weisse, unverbrannte Substanz wanderte rasch durch das Rohr.

Das X-Tetrachloraurat (aus dem Chlorid mit 20-proz.  $H AuCl_4$  in 0,1-n. HCl) kristallisierte aus Wasser-Methanol in glänzenden Blättchen. Sehr schwerlöslich in Wasser oder Alkohol. Smp.  $228\text{--}229^{\circ}$  (Zers.).

$C_7H_{16}ONCl_4Au$  Ber. C 17,93 H 3,42 N 2,99 Au 42,00  
(469,04) Gef. „ 18,16 „ 3,59 „ 2,95 „ 42,13

2. Synthese von 2-Äthyl-4-amino-tetrahydro-furan und dessen quar-tären Salzen (Salze von X; R =  $C_2H_5$ ).

a) 2-Äthyl-tetrahydro-furan-4-carbonsäure-methylester (IX; R =  $C_2H_5$ ).  $123\text{ g}$   $\gamma$ -Caprolacton<sup>21)</sup> und  $85\text{ g}$  Ameisensäure-äthylester wurden in Äther mit  $25\text{ g}$  Natriumpulver analog der Vorschrift<sup>8)</sup> für VI (R = H) kondensiert. Das Rohprodukt gab nach der Umlagerung mit Methanol-HCl  $126\text{ g}$  2-Methoxy-3-carbomethoxy-5-äthyl-tetrahydro-furan (VII) vom Sdp.  $95\text{--}101^{\circ}/12\text{--}13$  Torr (Isomerengemisch), das der Methanolabspaltung zu VIII mit konzentrierter Schwefelsäure (20 Tropfen) unterworfen wurde.

Der Dihydro-furanester VIII (R =  $C_2H_5$ ) destillierte bei  $89\text{--}92^{\circ}/12\text{--}13$  Torr. Ausbeute  $73,07\text{ g}$ .  $\lambda_{\max} = 254\text{ m}\mu$ ;  $\epsilon = 10000$  (Äthanol).

$C_8H_{12}O_3$  (156,18) Ber. C 61,52 H 7,75% Gef. C 61,75 H 8,15%

<sup>21)</sup> R. P. Linstead, J. chem. Soc. 1932, 115.

71,4 g des Dihydroesters wurden in 200 cm<sup>3</sup> Methanol mit 5 g Pd-BaSO<sub>4</sub> (5-proz.) bei Zimmertemperatur und Normaldruck hydriert. Aufnahme 0,83 Mol. Auf Grund der UV.- und IR.-Spektren enthielt das Hydrierungsprodukt noch ungesättigten Ester<sup>22</sup>). Nach Filtration (Norit-Celite!) und Verdampfen des Methanols wurde mit 1 g Platinoxid (*Adams*) in Eisessig nachreduziert. Insgesamt wurden 0,97 Mol. H<sub>2</sub> absorbiert. Der Eisessig musste, nach der Filtration vom Katalysator, sehr langsam über eine Glasringkolonne entfernt werden. Auch so traten starke Verluste ein. Sdp. der Tetrahydroverbindung 87—88°/13 Torr. Ausbeute 56,3 g. Auf Grund der UV.- und IR.-Spektren völlig gesättigt. Der Methylester riecht angenehm und sehr intensiv fruchtartig. Ester dieses Typs dürften olfaktiv interessant sein.

C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> (158,19) Ber. C 60,74 H 8,92% Gef. C 60,73 H 8,95%

b) *Curtius*-Abbau zum 2-Äthyl-4-amino-tetrahydro-furan. 80 cm<sup>3</sup> Äthanol, 52 g Methylester IX und 16,5 g Hydrazinhydrat wurden 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dieser Zeit wurde mit weiteren 2,0 g Hydrazinhydrat versetzt und noch 1 Std. gekocht. Hierauf entfernte man das Lösungsmittel im Vakuum. Zur Analyse haben wir eine Probe des Hydrazids im Hochvakuum destilliert. Sdp. 120—130°/0,02 Torr. Nach Umkristallisation aus Chloroform-Äther und erneuter Sublimation Smp. 60°. Sehr hygroskopisch.

C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 53,14 H 8,92 N 17,71%  
(158,20) Gef. ,, 52,84 ,, 9,54 ,, 16,52%

In einen 500-cm<sup>3</sup> Dreihalskolben tropfte man zur Lösung des rohen Hydrazids in 165 cm<sup>3</sup> 2-n. HCl unter Rühren und Eiskühlung 22,7 g NaNO<sub>2</sub>, in 50 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst. Die weitere Aufarbeitung wurde gleich wie beim unsubstituierten Hydrazid IX (R = H) durchgeführt.

Die Azidlösung wurde hierauf mit 35,5 g Benzylalkohol, gelöst in 50 cm<sup>3</sup> Benzol, versetzt und vorsichtig erwärmt. Die Gasentwicklung begann bei 45° und war bei 50° lebhaft. Nach 30 Min. wurde die Temperatur langsam gesteigert und die Lösung nach dem Ende der Stickstoffentwicklung 2½ Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Verdampfen des Lösungsmittels destillierte das Benzylurethan bei 130—140° (0,1—0,05 Torr, Kragenkolben). Es kristallisierte in der Vorlage. Ausbeute 38 g. Daneben waren beträchtliche Mengen von tiefersiedenden Nebenprodukten entstanden (Hydrazinolyseprodukte?). Eine Probe wurde zweimal aus Äther bei -80° umkristallisiert und im Hochvakuum redestilliert. Reinweise Kristalle. Smp. 49,5—50,5°.

C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>N Ber. C 67,45 H 7,68 N 5,62%  
(249,31) Gef. ,, 67,51 ,, 7,81 ,, 5,84%

Die Hydrierung erfolgte mit 2 g Pd-Bariumsulfatkatalysator in Methanol bei ZT. und Atmosphärendruck (gegen Ende Zugabe von 400 mg Palladiummohr).

c) Methylierungen. Nach Filtration vom Katalysator hat man die methanolische Lösung mit 200 cm<sup>3</sup> 1-n. Ameisensäure versetzt und im Vakuum eingedampft. Hierauf fügten wir zum dicken Sirup 59,3 g 38-proz. Formalin und 39,8 cm<sup>3</sup> 98-proz. Ameisensäure und erhitzen den Ansatz 8 Std. auf 100°. Darauf wurde gekühlt, mit 76 cm<sup>3</sup> 2-n. HCl versetzt und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Den kristallinen erstarrenden Rückstand haben wir in wenig Wasser gelöst, die Lösung mit Äther extrahiert (Extrakt verworfen) und hierauf mit 50-proz. KOH stark alkalisch gestellt. Dann wurde mit Chloroform erschöpfend ausgezogen. Nach dem Waschen des Chloroformextraktes mit Kochsalzlösung, Trocknen über KOH und Entfernen des Lösungsmittels wurden die Basen durch eine 10 cm *Vigreux*-Kolonne destilliert. Sdp. 62,5—63°/12 Torr. Farbloses, wasserlösliches Öl. Ausbeute 11,7 g. Die C,H-Bestimmung konnte wegen Explosionen nicht durchgeführt werden. Die Quaternisierung mit Methyljodid in Äther ergab das X-Jodid (R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), Smp. 142—144° (aus Isopropanol). Chlorid Smp. 151—152° (aus Isopropanol-Äther); äusserst hygroskopisch. Chloroaurat Smp. 116—118° (aus Wasser).

<sup>22</sup>) Über die schwierige Reduzierbarkeit des Systemes —O—CH=C—COOR siehe *F. E. Bader*, *Helv.* **36**, 218 (1953).

## 3. Synthese von 2-Äthyl-4-dimethylamino-tetrahydro-furan aus Propargylalkohol.

[Hexin-(2)-on-(4)-yl-(1)]- $\alpha$ -pyranyläther. In einem Dreihalskolben mit Rührer, Rückflusskühler und Tropftrichter lösten wir 81,5 g Pyranyläther des Propargylalkohols<sup>9</sup>) in 250 cm<sup>3</sup> trockenem Äther. Nachdem die Luft durch Stickstoff verdrängt worden war, tropften wir unter Rühren und Eiskühlung eine ätherische Lösung von Butyllithium (mit 11,7 mg Li/cm<sup>3</sup>) innert 2 Std. zu. Die gelbliche Lösung wurde noch 2 Std. bei 0° und dann nach Entfernen der Kühlung, bis zum Erreichen der Zimmertemperatur weitergerührt. Darauf wurde die Lösung des Lithiumsalzes unter Stickstoff in einen trockenen Tropftrichter übergeführt, der sich auf einem überdies mit Rührer, Kühler und Stickstoffeinleitungsrohr versehenen Vierhalskolben befand. Im Kolben wurde eine Lösung von 100 g reinem Propionsäureanhydrid in 100 cm<sup>3</sup> trockenem Äther vorgelegt. Nach Abkühlen auf –80° liessen wir die Lithiumverbindung unter Rühren innert 90 Min. langsam zutropfen. Es trat starke Reaktion ein unter Abscheidung eines gelblich weissen, pulverigen Niederschlages. Nach beendetem Zutropfen brachte man die Lösung auf Zimmertemperatur und liess sie über Nacht stehen. Hierauf wurde mit Eis gekühlt und vorsichtig mit Wasser zersetzt. Die Ätherschicht wurde abgetrennt und die Wasserschicht ein zweites Mal mit Äther extrahiert; dann wurden die Extrakte der Reihe nach mit Wasser, Hydrogencarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO<sub>4</sub> und Abdestillieren des Lösungsmittels reinigten wir das Acetylenketon XII durch Destillation durch eine kurze Vigreux-Kolonne. Sdp. 64–66°/0,04 Torr. Ausbeute 58,5 g.  $\lambda_{\max}$  = 218 m $\mu$ ;  $\epsilon$  = 7250 (in Äthanol).

C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> (196,23) Ber. C 67,33 H 8,22% Gef. C 66,97 H 8,02%

b) [2-Dimethylamino-hexen-(2)-on-(4)-yl-(1)]- $\alpha$ -pyranyläther (XIII). Die auf –30° gekühlte Lösung von 24,6 g Acetylenketon in 100 cm<sup>3</sup> trockenem Äther wurde tropfenweise mit 10 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Dimethylamin versetzt. Es trat sofort eine kräftige Reaktion ein. Nach 14stündigem Stehen bei 0–10° wurde die hellgelbe klare Lösung eingedampft (29,2 g Öl). Eine Probe wurde im Kugelrohr destilliert, Sdp. 110° (Badtemp.)/0,02 Torr. Gelbes Öl, das aus Essigester beim Kühlen auf –20° in schwefelgelben Kristallen erhalten werden kann. Diese schmelzen beim Erwärmen auf Zimmertemperatur. UV.-Absorption (in Äthanol):  $\lambda_{\max}$ : 322 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 4,36) und  $\sim$  226 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 3,29);  $\lambda_{\min}$ : 255 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 2,58).

C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>N Ber. C 64,70 H 9,61 N 5,81%  
(241,32) Gef. „ 64,01 „ 9,80 „ 5,50%

c) Reduktion und Cyclisation zum 2-Äthyl-4-dimethylamino-tetrahydro-furan. 29,2 g Aminoketon XIII wurden in Eisessig mit 1 g Platinkatalysator aushydriert. Die erste Mol. Wasserstoff wurde sehr rasch aufgenommen, die zweite jedoch sehr langsam. Nach beendeter Hydrierung hat man vom Katalysator abfiltriert und den Eisessig im Vakuum abgedampft. Das zurückbleibende Öl wurde in etwas Wasser gelöst, darauf zur Entfernung von gebildeten Neutralstoffen mit Äther ausgekocht und hierauf mit Natronlauge auf pH 12 gebracht und erschöpfend mit Äther ausgezogen. Der so erhaltene basische Rückstand (14,5 g) wurde ohne weitere Reinigung zwecks Cyclisation in einer Mischung von 75 cm<sup>3</sup> sirupöser Phosphorsäure ( $d$  = 1,7) und 230 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst und 1 Std. auf dem Dampfbad erhitzt. (Innentemperatur 97°). Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat haben wir nach dem Neutralisieren mit Salzsäure im Vakuum eingedampft und darauf den Rückstand mit wenig Wasser in einen Scheidetrichter übergeführt. Hierauf wurde mit starker Kalilauge auf pH 14 gebracht und mit Äther erschöpfend ausgezogen. Die Extrakte lieferten nach dem Trocknen über KOH und Abdestillieren des Äthers ein farbloses Öl vom Sdp. 60–62°/10–11 Torr. Ausbeute ca. 6 g.

d) Quaternisierung mit Methyljodid ergab dasselbe Jodid (X-Jodid; R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) wie auf dem Lactonweg (Smp. 140,5–141° aus Isopropanol/Äther). Chlorid Smp. 149–150°, Chloraurat Smp. 116–117°, Reineckat Smp. 150–152°.

$C_9H_{20}ONCl_4Au$	Ber. C 21,74	H 4,07	Au 39,64	N 2,82%
(497,09)	Gef. ,, 21,87	,, 4,26	,, 39,56	,, 2,78%
$C_9H_{20}ONJ$	Ber. C 37,90	H 7,07	N 4,92	J 44,50%
(285,17)	Gef. ,, 37,18	,, 7,05	,, 4,85	,, 44,26%

e) Analog liess sich  $\alpha$ -Methoxypropionsäureanhydrid (hergestellt nach der Pyridinmethode<sup>23</sup>); Sdp. 97—99°/10 Torr;  $\nu C=O$  1757  $cm^{-1}$  und 1835  $cm^{-1}$  in  $CCl_4$ ) zum methoxylierten Acetylenketon umsetzen (Sdp. 100°/0,05 Torr. Kugelrohr;  $\lambda_{max} = 221 m\mu$  ( $\epsilon = 5050$ ), in Äthanol).

$C_{12}H_{18}O_4$	Ber. C 63,70	H 8,02	$OCH_3$ 13,72%
(226,26)	Gef. ,, 63,36	,, 8,38	,, 13,83%

Aminoketon: Sdp. 140—145°/0,02 Torr;  $\lambda_{max} = 322 m\mu$  ( $\epsilon = 22750$ ) in Äthanol.

$C_{14}H_{25}O_4N$	Ber. C 61,96	H 9,29	N 5,16	$OCH_3$ 11,44%
(271,35)	Gef. ,, 61,80	,, 9,59	,, 4,71	,, 12,14%

Daraus erhielt man durch Reduktion mit  $LiAlH_4$  den ungesättigten Aminoalkohol (Sdp. 110—115°/0,02 Torr, Kugelrohr;  $\lambda_{max} = 234 m\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,58$ , in Äthanol).

$C_{14}H_{27}O_4N$	Ber. C 61,50	H 9,95	N 5,13	$OCH_3$ 11,37%
(273,37)	Gef. ,, 61,94; 61,70	,, 10,20; 9,98	,, 3,05; 2,51	,, 12,76%

Die Reduktion des methoxylierten Enamins mit Pd-Bariumsulfat (5-proz.) in Äthanol ergab den gesättigten methoxylierten Aminoalkohol (Sdp. 80—100°/0,04 Torr, Kugelrohr), Isomerengemisch. Die Cyclisation verlief unbefriedigend.

#### 4. Synthese von Trimethyl-[2-( $\alpha$ -hydroxyäthyl)-tetrahydro-furyl-(4)]-ammoniumsalzen.

a) Furan-3-carbonsäure-methylester (XVI,  $R = CH_3$ ). Furan-3-carbonsäure<sup>24</sup> wurde aus Furantriacarbonsäure (15 g) durch Decarboxylierung in Diphenyläther-Chinolin (150  $cm^3$ , 2:1) mit 7,5 g Kupferpulver und 0,1 g Kupferacetessigester durchgeführt (Abspaltung von 2,5 Mol.  $CO_2$ ). Ausbeute 60—70% an sublimierter Säure.

75,5 g Furan-3-carbonsäure übergoss man mit 83  $cm^3$  absolutem Methanol und 208  $cm^3$  Äthylchlorid und setzte 1,97  $cm^3$  konzentrierte Schwefelsäure zu<sup>25</sup>). Nach 15stündigem Kochen wurden wiederum 20  $cm^3$  Methanol und 0,5  $cm^3$  Schwefelsäure zugesetzt und die Mischung weitere 2 Std. zum Sieden erhitzt. Hierauf liess man abkühlen, verdünnte mit dem gleichen Volumen Äther und schüttelte mit Hydrogencarbonat aus (erhalten 10,94 g regenerierte Furan-3-carbonsäure). Die Äther-Äthylchloridlösung wurde über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel sorgfältig über einer Kolonne entfernt. Sdp. des Furan-3-carbonsäure-methylesters 78—80°/42 mm. Ausbeute 68,13 g.

b) Acetylierung von XVI ( $R = CH_3$ ) zum 5-Acetyl-furan-3-carbonsäure-methylester (XVII;  $R = CH_3$ )<sup>26</sup>). In einem mit Rührer, Tropftrichter, Rückflusskühler und Thermometer versehenen Vierhalskolben wurde eine Mischung von 51,9 g Furan-3-carbonsäure-methylester und 45  $cm^3$  Acetanhydrid auf 50° erwärmt. Hierauf gab man in einem Guss 5,5 g Bortrifluoridätherkomplex zu und erhitzte die Lösung innert 5 Min. auf 95°. Nach Erreichen dieser Temperatur wurde die Heizung abgestellt. Die Mischung färbte sich dunkel und erhitzte sich, so dass die Temperatur bis ca. 110° stieg, worauf sie langsam zu sinken begann und nach ca. 30 Min. 60° erreichte. Dann kühlte man mit Eis und zersetzte mit Wasser unter Zugabe von viel Äther. Die Ätherlösung wurde zuerst mit Wasser, dann vorsichtig mit Hydrogencarbonatlösung entsäuert, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand destil-

<sup>23</sup>) Analog den Beispielen in Org. Synth. **26**, 1 (1946).

<sup>24</sup>) Hergestellt nach *T. Reichstein, A. Grüssner, K. Schindler & E. Hardmeier*, Helv. **16**, 276 (1933) und *H. A. Smith, J. B. Conley & W. H. King*, J. Amer. chem. Soc. **73**, 4633 (1951).

<sup>25</sup>) Methode von *R. O. Clinton & S. C. Laskowski*, J. Amer. chem. Soc. **70**, 3135 (1948).

<sup>26</sup>) Vergleiche die Vorschrift von *M. W. Farrar & R. Levine*, J. Amer. chem. Soc. **72**, 3697 (1950).

lierte bei 11 Torr zwischen 115—130° (Sdp. des Reinproduktes 128—129°) und erstarrte sofort kristallin. Ausbeute 31,27 g. In den Vorläufen ist neben Furan-3-carbonsäureester noch etwas 5-Acetyl-furan-3-carbonsäureester enthalten. Sie können mit Vorteil für neue Acetylierungen verwendet werden. Die schwer destillierbaren Nachläufe enthalten kristalline, sublimierbare Reaktionsprodukte, die noch nicht näher untersucht worden sind. — Smp. des Acetylfuranesters XVII (R = CH<sub>3</sub>) 88,5—89° (nach Umkristallisation aus Aceton-P.-Ac.).  $\lambda_{\max}$  = 263 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 13240) in Äthanol.

C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>O<sub>4</sub> (168,14) Ber. C 57,15 H 4,79 Gef. C 56,97 H 4,89%

p-Nitrophenylhydrazon: Smp. 238,5—239,5° (kurzes Thermometer) aus Methanol.

C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>O<sub>5</sub>N<sub>3</sub> Ber. C 55,44 H 4,32 N 13,85%  
(303,26) Gef. „ 55,54 „ 4,59 „ 13,93%

c) Acetylierung von XVI (R = H) zu 5-Acetylfuran-3-carbonsäure (XVII; R = H). 36,81 g sublimierte Furan-3-carbonsäure wurden in einem Dreihalskölblein, versehen mit Rührer, Rückflusskühler und Thermometer, mit 40 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid versetzt und darauf in einem Ölbad auf 60° (Innentemperatur) erhitzt. Sodann fügte man in einem Guss 4 cm<sup>3</sup> Bortrifluorid-ätherat zu und erhitzte anschliessend rasch auf 125°. Es trat starker Rückfluss ein und die Lösung färbte sich tiefbraun. Man belies 15 Min. bei dieser Temperatur, entfernte dann Heizung und Ölbad und liess die Mischung abkühlen. Hierauf haben wir das Gemisch mit 20 cm<sup>3</sup> 2-n. Essigsäure versetzt, durchgeschüttelt und dann im Vakuum eingedampft. Den braunen, kristallisierenden Rückstand löste man in heissem Wasser (es war nicht ganz alles löslich) und klärte mit Norit. Nach Filtration der Lösung durch einen Heisswassertrichter verdünnte man das Filtrat mit dem gleichen Volumen Aceton und filtrierte durch eine Säule von 120 g Aluminiumoxyd (*Woelm*, sauer). Die Säule wurde mit weiteren 1000 cm<sup>3</sup> Aceton-Wassergemisch (1:1) nachgewaschen. Alle Eluate wurden im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der kristalline Rückstand stellte ein Gemisch von Furan-3-carbonsäure und 5-Acetyl-furan-3-carbonsäure dar. Er liess sich durch mehrfaches fraktioniertes Sublimieren im waagrechteten Rohr auftrennen (Sublimationstemperatur 80—90°/0,02 Torr für die Furan-3-carbonsäure, 140—160° für die acetylierte Säure). Nach dreimal wiederholter Sublimation erhielt man ca. 1/3 Ausgangsmaterial und ca. 2/3 Acetylsäure (17,5 g). Zur weiteren Reinigung kristallisierten wir diese noch aus Wasser um. Smp. 208—209,5° (kurzes Therm.). Zitronengelbe Kristalle.  $\lambda_{\max}$ : 205 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 13600) und 265 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 12720);  $\lambda_{\min}$ : 219 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 2100), in Äthanol.

C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (154,12) Ber. C 54,51 H 3,93% Gef. C 54,62 H 4,08%

d) Abbauprobieren von XVII zur Furandicarbonsäure-(2,4). 500 mg 5-Acetyl-furan-3-carbonsäure wurden unter Eiskühlung in 10 cm<sup>3</sup> 2-n. NaOH gelöst und sofort tropfenweise mit 0,1-n. KMnO<sub>4</sub> langsam versetzt. Sehr rascher Verbrauch. Nach der Zugabe von insgesamt 850 cm<sup>3</sup> Permanganatlösung blieb die violette Farbe etwa 5 Minuten bestehen. Man erwärmte und filtrierte vom MnO<sub>2</sub> ab. Die Filtrate wurden im Vakuum zur Trockene eingedampft, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und die Lösung mit Äther extrahiert (der Ätherextrakt wurde verworfen). Darauf stellte man die wässrige Lösung mit HCl sauer und zog erschöpfend mit Äther aus. Der durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnene kristalline Rückstand wurde hierauf im Kugelrohr bei 0,01 Torr sublimiert (Hauptmenge 120—160°) und dann zweimal aus etwas Wasser umkristallisiert (*Norit*). Nach erneuter Sublimation Smp. 268° (kurzes Therm.). Ausbeute 20 mg.  $\lambda_{\max}$ : 240 m $\mu$ , log  $\epsilon$  = 4,02<sup>27)</sup>;  $\lambda_{\min}$ : 215 m $\mu$ , log  $\epsilon$  = 3,67 (Wasser).

C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (156,09) Ber. C 46,16 H 2,58% Gef. C 45,75 H 2,51%

Mit konzentrierten Permanganatlösungen oder mit anderen Oxydationsmitteln (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/Eisessig; CrO<sub>3</sub>/Eisessig; NaOBr) wurde Furandicarbonsäure nicht oder nur in Spuren erhalten.

<sup>27)</sup> R. Andrisano & G. Pappalardo, Gazz. chim. ital. **83**, 340 (1953), geben  $\lambda_{\max}$  = 241 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 4,00) an.

e) Reduktionsversuche an 5-Acetyl-furan-3-carbonsäure und ihrem Methyl ester (XVII; R=H und R=CH<sub>3</sub>) zum 5-( $\alpha$ -Hydroxyäthyl)-3-carboxymethyl-tetrahydro-furan (XVIII). Mit Zinkstaub-Eisessig wurde viel Ausgangsmaterial zurückgewonnen. Mit Natriumamalgam in verdünnter Essigsäure entstanden uneinheitliche Produkte, desgleichen mit Li/Äthanol in flüssigem Ammoniak; Borhydrid reduzierte die Ketogruppe.

31,19 g 5-Acetyl-furan-3-carbonsäure-methylester gelöst in 200 cm<sup>3</sup> Äthanol-Essigester (1:1) wurden zu 5 g vorreduziertem Palladium-Bariumsulfat-Katalysator (5-proz. grau, nicht besonders aktiv) gegeben und bei Atmosphärendruck hydriert. Anfangs erfolgte die Aufnahme rasch, wobei beträchtliche Wärme entwickelt wurde. Die Absorption stand nach einem Verbrauch von 2,6 Mol. Wasserstoff still. Hierauf filterten wir über eine Schicht Celite vom Katalysator ab und dampften das klare, farblose Filtrat im Vakuum zur Trockene. Nach den IR.- und UV.-Spektren enthielt das Produkt noch ungesättigten Ester. Die Nachreduktion zum vollständig reduzierten Ester wurde mit Platin durchgeführt. Dazu haben wir 3 g Platinoxyd (*Adams*) in 50 cm<sup>3</sup> Eisessig vorreduziert und darauf die anreduzierte Substanz, gelöst in 150 cm<sup>3</sup> Methanol, zugegeben. Innert 2 Std. wurden 0,52 Mol. Wasserstoff absorbiert; dann stand die Hydrierung still. Nach Abfiltrieren und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum destillierte das Hydrierungsprodukt XVIII bei 130—136°/10 Torr (10-cm-*Vigreux*-Kolonne). Ausbeute 29,65 g. Im Vorlauf sind geringe Mengen von Hydrogenolyseprodukten enthalten.

C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub>	Ber. C 55,16	H 8,10	OCH <sub>3</sub> 17,82%
(174,19)	Gef. ,, 55,47; 54,80	,, 8,42; 8,39	,, 17,71%

Auf Grund der UV.- und IR.-Spektren ist die Substanz gesättigt.

f) *Curtius*'scher Abbau von XVIII. 27,5 g Ester XVIII in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Äthanol versetzte man mit 8,00 g Hydrazinhydrat. Es trat spontane Erwärmung ein. Die Reaktion wurde durch 1stündiges Kochen unter Rückfluss zu Ende geführt. Nach dem Abdampfen der leicht flüchtigen Teile wurde das rohe, sehr hygroskopische Hydrazid ohne weitere Reinigung in 75 cm<sup>3</sup> 2,28-n. HCl gelöst und in einen kleinen Dreihalskolben übergeführt. Nach Übersichten mit 50 cm<sup>3</sup> Äther und Kühlen mit Eis versetzte man die Flüssigkeit tropfenweise und unter Rühren mit einer konzentrierten Lösung von 12,0 g NaNO<sub>2</sub>. Nach beendetem Zutropfen wurde mit mehr HCl auf pH 1 gestellt und bis zur treibenden Reaktion auf Jodkalium-Stärkepapier erneut NaNO<sub>2</sub> zugefügt. Hierauf trennte man die Ätherschicht ab — man hielt sie durch Zugabe kleiner Stückchen Trockeneis kühl und extrahierte die wässrige Lösung noch siebenmal mit je 60 cm<sup>3</sup> Äther. Darauf haben wir die vereinigten Extrakte über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und auf 1/4 des ursprünglichen Volumens eingedampft. Nach Zugabe von 100 cm<sup>3</sup> trockenem Benzol wurde im Vakuum auf 1/3 eingeeengt; diese Operation wurde mit frischem Benzol wiederholt. Die nun klare, hellgelbe Azidlösung versetzte man mit 50 cm<sup>3</sup> frisch destilliertem Benzylalkohol und erwärmte dann das Gemisch auf einem Wasserbad. Bei 55° begann die N<sub>2</sub>-Entwicklung. Sie wurde durch vorsichtiges Steigern der Temperatur zu Ende geführt; hierauf wurde das Ganze zur Vervollständigung der Reaktion noch 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann entfernten wir das Lösungsmittel und den Hauptteil des überschüssigen Benzylalkoholes im Vakuum. Das Benzylurethan destillierte im Kugelrohr bei 155—165° (Luftbad)/0,04 Torr als sehr viskoses, hellgelbes, hygroskopisches Öl. Ausbeute 15,60 g. (In tiefsiedenden Fraktionen ist eventuell „inneres“ Urethan enthalten, in welchem die Amino- und Hydroxygruppe durch eine CO-Brücke verbunden sind, denn die Salzsäurespaltung solcher Vorläufe ergab Amin.)

C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub> N	Ber. C 63,38	H 7,19	N 5,29%
(265,30)	Gef. ,, 63,59	,, 7,49	,, 5,29%

Die Hydrogenolyse wurde mit 2 g Palladium (5-proz. auf Bariumsulfat) in Methanol begonnen und mit weiteren 500 mg Palladiummohr zu Ende geführt. Nach Filtration vom Katalysator (Celite) und Entfernen des Lösungsmittels löste man den Rückstand unter Eiskühlung in einer Mischung von 11,1 g 38-proz. Formalin und 13,5 g 98-proz. Ameisensäure. Hierauf wurde 6 Std. unter Rückfluss gekocht und nach Abkühlen im Vakuum

stark eingengt. Nach Zugabe von überschüssiger 40-proz. KOH zogen wir im Scheidetrichter erschöpfend mit Chloroform aus, trockneten die Extrakte über Pottasche und destillierten das nach dem Verdampfen des Lösungsmittels erhaltene tertiäre Amin im Kragenkolben mit 5 cm langer *Vigreux*-Kolonne. Sdp. 110—115°, 6,35 g farbloses Öl.

Pikrat (in Äther gefällt und aus Äthanol umkristallisiert): Smp. 109—113°. Isomeren-gemisch!

$C_{14}H_{20}O_9N_4$	Ber. C 43,30	H 5,19	N 14,43%
(388,33)	Gef. ,, 43,05	,, 5,40	,, 14,89%

g) Quaternäre Salze von XIX: Trennung in die Isomere A und B. 2,50 g des tertiären Amines, in 20 cm<sup>3</sup> Äther gelöst, versetzten wir mit 2 cm<sup>3</sup> JCH<sub>3</sub>. Es trat rasch Trübung und Abscheidung des öligen Methojodides ein. Die Reaktion wurde durch mehrstündiges Kochen beendet. Das schwere Öl wurde mit Aceton durchgerieben, worauf es kristallisierte. Smp. 137—147°. Es wurde ohne weitere Reinigung mittels einer Silberchloridsuspension ins Chlorid verwandelt und dieses im Hochvakuum bei 50° getrocknet. Die Kristallisation setzte nach einiger Zeit ein. Die sehr hygroscopischen Kristalle wurden aus Isopropanol-Aceton umkristallisiert. Smp. 149—151° (Sintern ab 147°).

$C_9H_{20}O_2NCl$	Ber. C 51,54	H 9,62	N 6,68	Cl 16,19%
(209,72)	Gef. ,, 51,36	,, 9,78	,, 6,53	,, 17,16%

Papierchromatogramme zeigten, dass ein schwer trennbares Gemisch zweier Stoffe vorlag. Fraktionierung durch Kristallisation gelang nicht gut. Eine gewisse Trennung erreichte man jedoch über die Goldsalze. Das Isomer-A-Tetrachloroaurat schied sich aus Wasser zuerst ab. Die präparative Trennung der Chloride haben wir an einer Cellulosesäule durchgeführt:

3,847 g Rohchloride von XIX (A + B) lösten wir in möglichst wenig Lösungsmittel 16<sup>28</sup>) und brachten diese Lösung auf eine Säule von 1,47 kg Cellulosepulver, die mit demselben Lösungsmittel vorgewaschen worden war. Man entwickelte mit dem gleichen Lösungsmittel und fing 300 Fraktionen zu 1000 Tropfen mit einem automatischen Sammler auf. Das Isomer A befand sich in den Fraktionen 122—137, das Isomer B in den Fraktionen 157—270. Fraktionen 138—156 enthielten eine Mischung beider (Kontrolle durch Papierchromatogramme!) Die entsprechenden Fraktionen wurden zusammengenommen, im Vakuum eingedampft und die Rückstände in Wasser gelöst. Nach Ansäuern mit verdünnter HCl wurde mit Norit geklärt und wieder zur Trockene gebracht. Den Rückstand hat man darauf in absolutem Äthanol gelöst und von etwas Ammonchlorid abfiltriert. Nach Eindampfen und Trocknen des Rückstandes im Vakuum kristallisierte man aus Isopropanol-Aceton um.

*Salz des Isomeren XIX-A:* Chlorid, Smp. 140—142°. Sehr zerfliesslich an der Luft.

$C_9H_{20}O_2NCl$	Ber. C 51,54	H 9,62	N 6,68	Cl 16,91%
(209,72)	Gef. ,, 51,33	,, 9,52	,, 6,48	,, 17,42%

Tetraphenylborat, grosse Prismen aus Methanol. Smp. 214,5—216,5° (Mikr.)

$C_{33}H_{40}O_2NB$	Ber. C 80,31	H 8,17	N 2,84
(493,5)	Gef. ,, 80,39	,, 8,40	,, 2,75

Tetrachloroaurat. Smp. 114,5—115° aus Äthanol.

$C_9H_{20}O_2NCl_4Au$	Ber. C 21,06	H 3,93	N 2,73	Au 38,42%
(513,29)	Gef. ,, 21,27	,, 4,03	,, 2,58	,, 38,81%

Reineckat, glänzende Blättchen aus Aceton-Wasser. Smp. 145—146° (Vak.-Röhrchen).

*Salz des Isomeren XIX-B:* Chlorid, Smp. nach dreimaligem Umkristallisieren aus Isopropanol-Aceton 175,5—176°. Sehr hygroscopisch.

$C_9H_{20}O_2NCl$	Ber. C 51,54	H 9,62	N 6,68	Cl 16,91%
(209,72)	Gef. ,, 51,66	,, 9,66	,, 6,23	,, 16,90%

<sup>28</sup>) Bezeichnung der Lösungsmittelsysteme wie in Helv. 39, 1016 (1956).



Chloroaurat, Smp. 151—152,5° (aus Methanol).

$C_9H_{20}O_2NCl_4Au$	Ber. C 21,06	H 3,93	N 2,73	Au 38,42%
(513,29)	Gef. ,, 21,26	,, 3,93	,, 2,49	,, 38,77%

Tetraphenylborat, glänzende farblose Blättchen aus Äthanol. Smp. 196—196,5° (Mikr.).

h) 3-Formamido-5-acetylfuran (XX). 2,140 g reine, feinst gepulverte 5-Acetylfurancarbonsäure wurden im Kugelröhrchen mit 5 cm<sup>3</sup> reinem Thionylchlorid übergossen und 1½ Std. auf 110° erhitzt. Dann entfernten wir das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum und destillierten das Säurechlorid im Luftbad im Hochvakuum. Es destillierte rasch über und erstarrte in der gekühlten Kugel kristallin. Ausbeute 950 mg. Als Rückstand verblieben rotbraune Harze. Darauf spülte man das Säurechlorid mit 5 cm<sup>3</sup> Äther in ein Fingerkölbchen und kühlte auf 0°. Hierauf gaben wir eine konzentrierte wässrige Lösung von 1,2 g Na.N<sub>3</sub> in einem Guss zu und schüttelten das verschlossene Kölbchen im Eisbad kräftig. Das blassgelbe Azid fiel rasch kristallin aus. Es wurde durch Zugabe von Chloroform oder Aceton in Lösung gebracht und dann von der Wasserschicht getrennt. Nach Filtration entfernte man das Lösungsmittel vorsichtig im Vakuum. Zum zurückbleibenden kristallinen Azid wurden 5 cm<sup>3</sup> 98—99-proz. Ameisensäure gegeben. Diese Lösung wurde nach der Zugabe eines Platintetraeders vorsichtig erhitzt. Bei 80—85° entwickelte sich kräftig Stickstoff. Man hielt 1 Std. bei dieser Temperatur und steigerte sie dann noch 10 Min. auf 100°. Die dunkelbraune Lösung wurde im Vakuum eingedampft, der kristalline Rückstand möglichst rasch in heissem Wasser gelöst, mit Norit entfärbt und im Heisswassertrichterchen filtriert. Das Filtrat wurde sofort gekühlt. Fast farblose Kristalle. (Diese Umkristallisationsmethode ist wegen der eintretenden Hydrolyse verlustreich, liefert aber rasch ein reines Präparat.) Hierauf hat man die Substanz noch im Hochvakuum sublimiert (130—150°/0,04 Torr). Reinweisse Kristalle, total 292 mg, Smp. 190—191° (kurzes Therm.) unter starker Sublimation. Die Reaktion mit p-Dimethylaminobenzaldehyd in Eisessig-HCl ist langsam. Die kirschrote Farbe erscheint erst nach 3—4 Min. und wird dann sehr intensiv. UV.-Absorption (in Äthanol, s. Fig. 1):  $\lambda_{\max}$ : 229 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 14900) und 295 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 8160);  $\lambda_{\min}$ : 263 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 2730).

$C_7H_7O_3N$	Ber. C 54,91	H 4,61	N 9,15%
(153,14)	Gef. ,, 55,12	,, 4,61	,, 9,62%

i) Reduktion des 3-Formamido-5-acetylfurans zu XXII über XXI und Methylierung von XXII. Zur katalytischen Reduktion sind nur Reinpräparate geeignet. 20,2 mg Formylverbindung XX nahmen mit 20,3 mg Palladiumoxydhydrat auf Bariumsulfat<sup>13</sup>) in 5,00 cm<sup>3</sup> Methanol innert 165 Min. 9,34 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub> auf, worauf die Aufnahme praktisch zum Stillstand kam (berechnet für 3 Mol. 9,93 cm<sup>3</sup>). Für präparative Hydrierungen wurde die dreifache Katalysatormenge benutzt. Das Reduktionsprodukt XXI destillierte im Kugelrohr bei 100—120° (Badtemperatur)/0,02 Torr; farbloses, in Äther schwerlösliches Öl.

150 mg XXI wurden in etwas absolutem Tetrahydro-furan gelöst und unter Eiskühlung zu 5 cm<sup>3</sup> klarer Lösung von 210 mg LiAlH<sub>4</sub> in Äther getropft. Hierauf kochte man die Lösung unter Rückfluss und liess sie 14 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Darauf wurde sie mit etwas Wasser zersetzt und mit Hilfe von Celite filtriert. Die Tetrahydro-furanlösung ergab nach dem Eindampfen XXII als basisches Öl, das im Kugelrohr zwischen 90° und 100°/0,08 Torr destillierte. Ausbeute 140 mg. Zur Quaternisierung versetzte man die alkoholische Lösung dieser Base mit 0,2 cm<sup>3</sup> JCH<sub>3</sub> und dann mit 1,0 cm<sup>3</sup> 1-n. KOH. Das Gemisch wurde 1 Std. gekocht. Hierauf wurde es mit Salzsäure angesäuert und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Den Eindampfrückstand haben wir mit Äthanol extrahiert und die alkoholische Lösung von den anorganischen Salzen durch Filtration getrennt. Aus dem Filtrat erhielt man 162 mg quartäre Chloride, deren papierchromatographische Untersuchung die Anwesenheit der Isomere XIX A und B ergab.

Das Gemisch der quartären Chloride wurde an einer Säule aus 30 g Cellulose mit Butanol-NH<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O getrennt und dann in die Tetrachloroaurate übergeführt. Smp. des

Aurates der leichter eluierten Substanz 113–114°, identisch mit XIX-A-Aurat; Smp. des Aurates der später eluierten Substanz 146–149°, identisch mit XIX-B-Aurat.

Die Reduktion der N-Formylverbindung XX mittels Li/Alkohol in flüssigem Ammoniak lieferte keine definierbaren Produkte. Die direkte Reduktion mittels  $\text{LiAlH}_4$  in Tetrahydro-furan ergab das sehr empfindliche 2-[ $\alpha$ -Hydroxyäthyl]-4-methylamino-furan, das sich beim Versuch, es durch Destillation im Hochvakuum zu reinigen, fast vollständig zersetzte.

### 5. Katalytische Oxydationen.

a) Trimethyl-[2-acetyl-tetrahydro-furyl-(4)]ammoniumsalze.  $\alpha$ ) 42,8 mg Trimethyl-[2-( $\alpha$ -hydroxyäthyl)-tetrahydro-furyl-(4)]-ammoniumchlorid (Chlorid von XIXA) wurden in 5,00 cm<sup>3</sup> Wasser mit Platin aus 80 mg Platinoxid (*Adams*) oxydiert. Nach 26 Min. waren 2,57 cm<sup>3</sup> Sauerstoff (entspr. 0,50 Mol pro Mol Alkohol XIXA) absorbiert und die Absorption war beendet. Es wurde vom Katalysator abfiltriert und die Lösung zur Trockene eingedampft. Der Rückstand liess sich aus Isopropanol-Äther kristallisieren. Smp. 186–189°. — Oxydationsversuche in 0,1-n. Essigsäure und unter Zusatz von Silberoxyd verliefen noch rascher, aber weniger spezifisch.

$\beta$ ) 40,7 mg isomeres Chlorid von XIX B in 5,00 cm<sup>3</sup> Wasser absorbierten mit Platin aus 82 mg PtO<sub>2</sub> bei 21° und 728 mm innert 10 Min. 2,752 cm<sup>3</sup> O<sub>2</sub>. Die Absorption blieb nicht stehen, weshalb die Oxydation abgebrochen wurde. Aufarbeitung wie unter a) lieferte das Keton XXIII als kristallines Chlorid vom Smp. 187–189°.

Salze von XXIII: Chlorid: Die beiden Ketochloride wurden gemeinsam aus Isopropanol-Äther umkristallisiert und bei 100°/0,02 Torr getrocknet. Smp. 185,5–187°. Hygroskopisch, leicht wasserlöslich. Kristallisiert mit Kristallwasser.  $\nu$  C=O bei 1709 cm<sup>-1</sup> (in Nujol).

$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_2\text{NCl} \cdot \frac{1}{3} \text{H}_2\text{O}$	Ber. C 50,58	H 8,81	N 6,56%
(213,70)	Gef. ,, 50,77; 50,72	,, 8,74; 8,62	,, 6,24%

Tetrachloraurat: Smp. 119–120° (aus Wasser);  $\nu$  C=O bei 1709 cm<sup>-1</sup> (in Nujol), keine OH-Bande.

$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_2\text{NCl}_4\text{Au}$	Ber. C 21,14	H 3,55	N 2,74	Au 38,57%
(511,28)	Gef. ,, 21,24	,, 3,58	,, 2,65	,, 37,82%

Im Papierchromatogramm (Lösungsmittel 16 oder 14<sup>28</sup>) wandert das Ketochlorid fast wie das Chlorid von XIX B.

b) Oxydationen am Muscarinchlorid: Ketomuscarin-Salze. 19,3 mg reines Muscarinchlorid (aus *Inocybe Patouillardii*) in 5,00 cm<sup>3</sup> Wasser wurde mit Platin aus 40 mg Platinoxid (nach *Adams*) oxydiert. Nach 12 Std. waren 1,20 cm<sup>3</sup> Sauerstoff (22,1°, 720 Torr) aufgenommen und die Sauerstoffaufnahme stand still. Nach Filtration und Zugabe von 200 mg Silberoxyd verkochten wir das Oxydationsprodukt 1 Std. in der Apparatur von *Wiesenberger*<sup>29</sup>). Die Dämpfe wurden in einer gekühlten Vorlage aufgefangen. Das Destillat verbrauchte <0,2 cm<sup>3</sup> 0,05-n. HCl (Methylrot).

In gleicher Weise verbrauchten 19,6 mg Muscarinchlorid mit 100 mg Platinoxid in 0,1-n. Essigsäure innert 14 Std. 1,24 cm<sup>3</sup> Sauerstoff (22,7°, 717 Torr). Die Lösung wurde filtriert und vorsichtig im Vakuum zur Trockene gebracht. Den etwas gelblich gefärbten, semikristallinen Rückstand lösten wir in wenig Wasser und fällten darauf unter Eiskühlung mit überschüssiger Goldchlorwasserstoffsäure. Beim Reiben erfolgte rasche Kristallisation des Ketomuscarinchloroaurates. Beim Umkristallisieren aus Wasser veränderte sich die Substanz rasch. Äthanol zersetzt weniger, löst aber viel Aurat. Nach Trocknen im Hochvakuum bei Raumtemperatur Smp. 89–93° (Mikr.). In einem anderen Ansatz wurden aus Wasser Kristalle vom Smp. 105–108° (Mikr.) erhalten. Im IR. frei von OH-Banden,  $\nu$  C=O bei 1752 cm<sup>-1</sup> (in Nujol).

$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_2\text{NCl}_4\text{Au}$	Ber. C 21,14	H 3,55	Au 38,57%
(511,28)	Gef. ,, 21,59	,, 3,80	,, 38,90%

Folgende qualitative Teste wurden an Ketomuscarinchlorid [aus 101,0 mg Muscarinchlorid in 5,00 cm<sup>3</sup> Wasser, mit 1 g Platinoxid; Verbrauch in 2 Std. 6,10 cm<sup>3</sup> O<sub>2</sub>

<sup>29</sup>) *E. Wiesenberger*, Mikrochemie **33**, 51 (1948).

(19,9<sup>0</sup>/723 Torr); Aufarbeitung durch Filtration und Eindampfen der Lösung im Hochvakuum] durchgeführt:

Papierchromatographisch ist Ketomuscarinchlorid einheitlich. Es wandert in sauren (Lösungsmittel 14) und basischen (Lösungsmittel 16) Lösungsmitteln<sup>28</sup>) praktisch gleich wie Muscarinchlorid, spricht aber auf *Dragendorff'sches* Reagens<sup>30</sup>) sofort rot an. Erwärmen mit verdünnter NaOH lässt kaum einen Trimethylamingeruch erkennen. Goldchlorwasserstoffsäure wird nach Zugabe von Alkali sofort reduziert. *Fehling'sche* Lösung wird beim Erwärmen reduziert! Mit Triphenyltetrazoliumchlorid und fuchsin-schwefliger Säure wurde keine Reaktion beobachtet.  $[\alpha]_D^{24}$  ca. +3,9<sup>0</sup> (c = 5,08% in Äthanol).  $\lambda_{\max}$  = 279 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 139) in Wasser;  $\nu$  C=O bei 1754 cm<sup>-1</sup> (Film).

Reduktion des Ketomuscarinchlorides mit KBH<sub>4</sub> in Wasser-Methanol, Zersetzen mit HCl, Eindampfen im Vakuum und Extrahieren des Rückstandes mit Alkohol ergab Produkte mit Rf 0,24 (ca. 90%) und 0,31 (ca. 10%). Daneben gelaufenes Muscarinchlorid zeigte Rf 0,25, XIX-A-Chlorid 0,20, XIX-B-Chlorid 0,16 (alle im Lösungsmittel 16). Das Reduktionsprodukt zeigte — genau wie im Muscarinchlorid — langsames Erscheinen des Farbfleckens mit *Dragendorff'schem* Reagens. Tönung genau gleich.

d) Trimethyl-[2-oxo-cyclopentyl-(1)]-ammoniumchlorid (XXVI), 790 mg trans-Trimethyl-[2-hydroxy-cyclopentyl]-ammoniumchlorid, aus dem Jodid<sup>31</sup>) mittels Silberchlorid hergestellt (Smp. 207<sup>0</sup>), wurden in 5,00 cm<sup>3</sup> Wasser in Gegenwart von Platin aus 1,00 g Platinoxid mit Sauerstoff oxydiert. Dauer der Oxydation 14 Std. Aufnahme 53,5 cm<sup>3</sup> O<sub>2</sub>, ber. 55,5 cm<sup>3</sup>. Das quartäre Ketchlorid erwies sich als sehr instabil und zersetzte sich schon partiell beim Eindampfen der Lösung. Das Tetrachloraurat war stabiler. Smp. 160—170<sup>0</sup> (starke Zersetzung unter Trimethylaminabspaltung) aus Alkohol.  $\nu$  C=O bei 1751 cm<sup>-1</sup> (in Nujol); schwache OH-Bande bei 3497 cm<sup>-1</sup>.

Das Chlorid entwickelt beim gelinden Erwärmen mit Silberoxyd oder NaOH reichlich Trimethylamin.

### Zusammenfassung.

Es wird die Synthese von substituierten  $\beta$ -Amino-tetrahydrofuranen und deren quaternären Salzen beschrieben. Als Ausgangsmaterialien dienten entweder  $\gamma$ -Lactone oder  $\alpha$ -Acetylenketone oder Furan-3-carbonsäure. Von den [2-( $\alpha$ -Hydroxyäthyl)-tetrahydro-furyl-(4)]-trimethylammonium-Verbindungen wurden zwei Racemate isoliert, die sich als verschieden von Muscarin erwiesen. Katalytische Oxydation mit Platin-Sauerstoff ergab beim Muscarin ein Keton (Ketomuscarin), dessen IR.-Spektrum auf ein Fünfring-Keton schliessen lässt. Aus dem Verhalten des Ketomuscarins gegenüber Alkali ist zu schliessen, dass die Trimethylammoniumgruppe nicht in  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Stellung zur Carbonylgruppe stehen kann, und dass dem Muscarin folglich Formel III zuzuweisen ist.

Die pharmakologische Prüfung der synthetischen Produkte an Froschorganen und Katzen auf muscarinische, nikotinische und curareartige Wirkungen ergab eine gegenüber Muscarin geringere muscarin-, hingegen verstärkte nikotin- und curareartige Wirksamkeit.

Zürich, Chemisches Institut und Pharmakologisches  
Institut der Universität.

<sup>30</sup>) Nach *H. Thies* und *F. W. Reuther*, *Naturwissenschaften* **1954**, 230.

<sup>31</sup>) *H. D. Baldrige & S. L. Friess*, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 2482 (1956).