

252. Synthese des *d,l*-Muscarins (kurze Mitteilung).

6. Mitteilung über Muscarin¹⁾

von C. H. Eugster.

(14. X. 57.)

Durch Kondensation von Zuckern (z. B. Glucose, Mannose usw.) mit β -Ketosäureestern gelangt man zu 2-substituierten 5-Polyhydroxyalkyl-furan-3-carbonsäureestern²⁾ I, welche uns zu Synthesen auf dem Muscaringebiet dienen. Mit glykolspaltenden Mitteln wird die Seitenkette bis zur Formylgruppe abgebaut³⁾. In grösseren Ansätzen bewährte sich die Oxydation mit Mennige (Pb_3O_4) in wässrigem Eisessig (50 %) bei 50–55°. Die Ausbeute an kristallisiertem 2-Methyl-5-formyl-furan-3-carbonsäure-äthylester (II, R = C_2H_5) beispielsweise, überstieg 90%. Bei der nachfolgenden Behandlung der Formylverbindung II mit Dimethylformamid und Ameisensäure (Reaktion nach *Leuckart*⁴⁾) liess sich die Dimethylaminogruppe leicht unter Bildung von III einführen (Ausbeuten 55–65%).

Der 2-Methyl-5-dimethylaminomethyl-furan-3-carbonsäure-äthylester (III) ist ein farbloses, sich an der Luft rasch gelb färbendes Öl, Sdp. 122–123°/10 Torr.

$C_{11}H_{17}O_3N$	Ber. C 62,53	H 8,11	N 6,64	OC_2H_5 21,33%
(211,26)	Gef. „ 62,20; 62,91	„ 8,27; 8,19	„ 6,84	„ 21,78%

Pikrat: Smp. 155–156° (aus Methanol).

$C_{17}H_{20}O_{10}N_4$	Ber. C 46,36	H 4,58	N 12,73%
(440,36)	Gef. „ 46,48	„ 4,81	„ 12,45%

Umsetzung von III mit Hydrazinhydrat im Bombenrohr (10 Std., 170°) ergab das Hydrazid IV in sehr guter Ausbeute (85–95%).

Hydrazid IV: Sdp. 145–155°/0,03 Torr (Kugelrohr, Luftbad). Es erstarrte nach kurzer Zeit kristallin. Smp. unscharf 100–104°. Aus Toluol feine, sehr hygroskopische Nadelchen vom Smp. 79–80°.

$C_9H_{15}O_2N_3$	Ber. C 54,81	H 7,67	N 21,31%
(197,22)	Gef. „ 55,07	„ 7,85	„ 21,52%

Durch Abbau des Hydrazides nach *Curtius* mit Zersetzung des Azides in Benzylalkohol gewann man das Benzylurethan V in einer Ausbeute von 90%.

Benzylurethan V: Sdp. 160–165° (Luftbad, Kugelrohr, 0,03 Torr) unter geringer Zersetzung. Gute Präparate kristallisieren nach kurzer Zeit durch.

$C_{16}H_{20}O_3N_2$	Ber. C 66,65	H 7,00	N 9,72%
(288,34)	Gef. „ 66,91	„ 7,18	„ 10,20%

¹⁾ 5. Mitteilung Helv. **40**, 888 (1957).

²⁾ Vgl. die Zusammenfassung von *F. G. González*, *Advances Carbohydrate Chemistry* **11**, 97 (1957).

³⁾ Vgl. *A. Müller & J. Varga*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **72**, 1993 (1939); *J. K. N. Jenes*, *J. chem. Soc.* **1945**, 116.

⁴⁾ *M. L. Moore*, *Org. Reactions V*, 301 (1949).

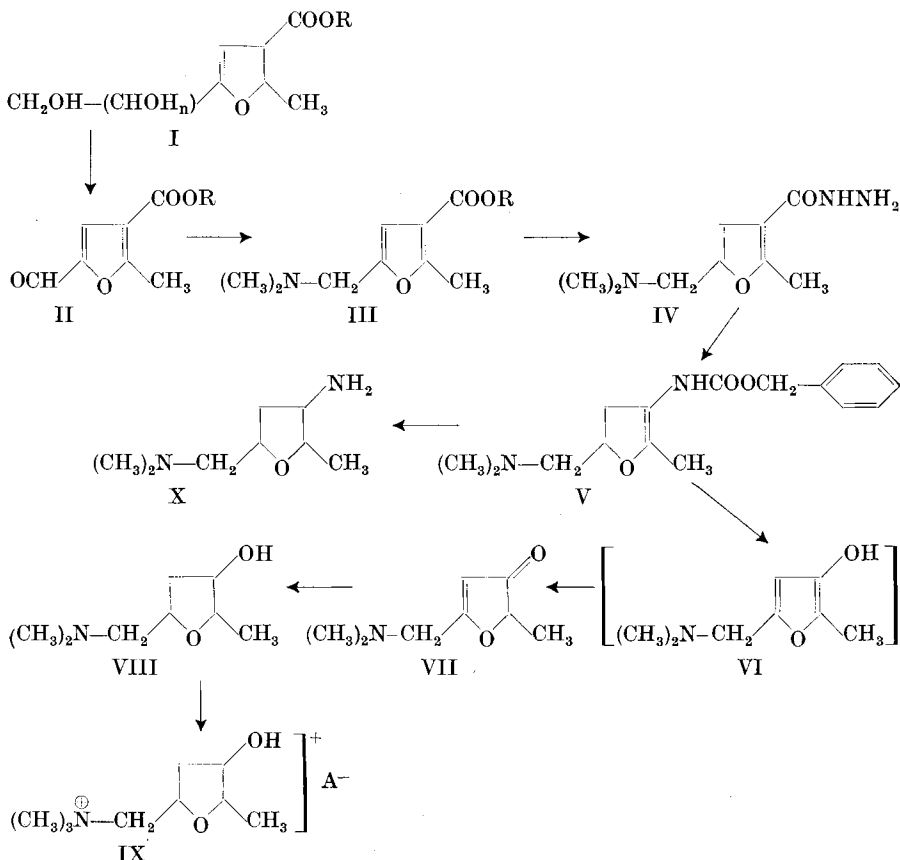
Analog wurde ein Äthylurethan hergestellt (Sdp. 95—100°/0,03 Torr, Kugelrohr).

$C_{11}H_{18}O_3N_2$ Ber. C 58,36 H 8,02 N 12,38%
(226,27) Gef. „ 58,39 „ 8,16 „ 12,32%

Durch Behandlung des Benzylurethans V mit 2-n. HCl bei 100° tritt unter Abspaltung von Benzylalkohol, CO₂ und Ammoniumchlorid Hydrolyse zum β-Furanol VI ein, das sich aber rasch ins Keton VII tautomerisiert.

Keton VII: Sdp. 55°/0,05 Torr. Blassgelbes, sehr oxydationsempfindliches Öl.

$C_8H_{13}O_2N$ Ber. C 61,91 H 8,44 N 9,03%
(155,19) Gef. „ 61,56 „ 8,64 „ 8,91%



Das Keton VII wird von Hypojodit rasch abgebaut, die Ausbeute an Jodoform ist gut. *Fehling'sche* Lösung wird beim Erwärmen sofort reduziert. Beweisend für die angenommene Struktur ist das Infrarot-Spektrum, welches zwischen 3 und 13 μ eine grössere Anzahl von starken Banden aufweist. Besonders ausgeprägt sind Banden bei 1712 cm^{-1} (unges. Fünfringketon) und 1604 cm^{-1} (Fünfring-enoläther)

(Aufnahme in CCl_4). Wird die Ketoverbindung VII reduziert, so entsteht das 2-Methyl-3-hydroxy-5-dimethylaminomethyl-tetrahydrofuran (VIII) in guter Ausbeute. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass der Verlauf der Reduktion durch Wahl des Reduktionsmittels und durch Zusätze stark beeinflusst werden kann. Insbesondere addiert Kaliumborhydrid in Wasser-Methanol-Triäthylamin den Wasserstoff so, dass bevorzugt Normuscarin entsteht. Die durch Destillation isolierte Nor-Base (Sdp. $70-80^\circ/0,04$ Torr, Kugelrohr) wurde ohne weitere Reinigung mit Methyljodid in Äther zu einem, *d,l*-Muscarinjodid (IX, A = J) enthaltenden Gemisch quaternisiert und das Salz, nach der Überführung ins Chlorid, an einer Cellulosesäule chromatographisch mit Hilfe der Lösungsmittelsysteme 14 oder 16⁵⁾ gereinigt.

Die Hauptfraktion, das *Chlorid IX* (A = Cl) enthaltend, liess sich nach Trocknen im Hochvakuum leicht aus Isopropanol-Aceton kristallisieren. Smp. $148-152^\circ$. Äusserst hygroskopische Prismen. Zur Analyse 5 Std. bei $125^\circ/0,01$ Torr getrocknet.

$\text{C}_9\text{H}_{20}\text{O}_2\text{NCl}$	Ber. C 51,54	H 9,62	N 6,68	Cl 16,91%
(209,72)	Gef. ,, 51,69; 51,34	,, 9,76; 9,77	,, 6,47	,, 17,30; 17,02%

Tetrachloraurat: Smp. $79-83^\circ$ (feine Blättchen aus Wasser).

$\text{C}_9\text{H}_{20}\text{O}_2\text{NAuCl}_4$	Ber. C 21,06	H 3,93	N 2,73	Au 38,42%
(513,29)	Gef. ,, 21,14	,, 3,96	,, 2,57	,, 38,54%

Das *Jodid* (aus dem Chlorid durch Austausch an Amberlite IRA 400 J⁻ oder aus der durch Pyrolyse gewonnenen Nor-Base mit Methyljodid hergestellt) kristallisierte leicht aus Isopropanol-Äther. Smp. $117-118^\circ$.

$\text{C}_9\text{H}_{20}\text{O}_2\text{NJ}$	Ber. C 35,89	H 6,70	J 42,14%
(301,17)	Gef. ,, 36,06	,, 6,78	,, 42,54%

Das Infrarot-Spektrum des Aurates (in Nujol) zeigte im Vergleich zum natürlichen Muscarinaurat nur geringe Unterschiede. Es ist aber wegen relativer Bandenarmut zur Identifikation nicht besonders geeignet. Besser sind die Absorptionsspektren der Jodide und Chloride in KBr, da sie eine grössere Zahl von scharfen Absorptionsbanden aufweisen. Hier waren etwas grössere Unterschiede zu den Spektren des natürlichen Muscarins zu erkennen, die darauf schliessen lassen, dass dem synthetischen Muscarin noch Isomere beigemischt sind. Deren Menge kann erst ermittelt werden, wenn die biologischen und physikalischen Eigenschaften aller vier Racemate bekannt sind. Wir schätzen den Gehalt an *d,l*-Muscarin im kristallinen Chlorid auf Grund biologischer und physikalischer Daten auf ca. 70%.

Wenn die Reduktion des Ketons VII mit anderen Reduktionsmitteln oder unter anderen Bedingungen (z. B. mit Zusatz von Äthylmorpholin, Phenol usw.) durchgeführt wird, so lassen sich ebenfalls kristallisierte und analysenreine Chloride isolieren, die sich vom Muscarinchlorid in verschiedener Hinsicht stark unterscheiden. Papierchromatographisch jedoch findet man zum Muscarin kaum Unterschiede.

⁵⁾ Helv. **39**, 1016 (1956).

Die Hydrogenolyse des Benzylurethans V führt zum Diamin X, das ebenfalls als Ausgangsmaterial für Synthesen benutzt wurde.

Von den bisher bekannt gewordenen Synthesen von Muscarin hat die eine⁶⁾ ein Stereoisomerengemisch geliefert, dessen Chlorid nicht kristallin gefasst wurde, während von der anderen⁷⁾ inzwischen mündlich bekanntgegeben wurde⁸⁾, dass sie nicht zum Muscarin geführt hat.

Die ausführliche Beschreibung dieser, sowie anderer Synthesen, erfolgt später. Das hier skizzierte Verfahren ist Gegenstand von Patentanmeldungen⁹⁾.

Wir danken der *J. R. Geigy A.G.*, Basel, für die Herstellung von Zwischenprodukten.

Zusammenfassung.

Es wird eine einfache Synthese des Fliegenpilzgiftes Muscarin (Racemform) bekanntgegeben, welche als Ausgangsmaterialien Hexosen und Acetessigester benutzt. Daraus wird der 2-Methyl-5-formylfuran-3-carbonsäure-äthylester hergestellt. Seine Formylgruppe wird durch eine *Leuckart*-Reaktion in die Dimethylaminomethyl-Gruppe und seine Estergruppe durch *Curtius*-Abbau in einen Carbamidsäureester umgewandelt. Saure Hydrolyse spaltet das Urethan und ergibt über das nicht fassbare β -Aminofuran das 2,3-Dihydro-2-methyl-5-dimethylaminomethyl-furanon-(3) (VII). Dieses sehr reaktionsfähige α, β -ungesättigte Keton wird schon mit sehr milden Reduktionsmitteln (z. B. Kaliumborhydrid) vollständig aushydriert. Durch Zusatz von wasserlöslichen, tertiären Aminen lässt sich die Addition des Wasserstoffes so lenken, dass von den vier theoretisch möglichen Racematen bevorzugt *d, l*-Normuscarin gebildet wird. Von dessen quaternären Salzen werden das kristallisierte Chlorid, Jodid und Tetrachloraurat beschrieben.

Die Synthese ist zur Darstellung homologer Muscarine geeignet.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

⁶⁾ *F. Kögl, H. C. Cox & C. A. Salemink*, *Experientia* **13**, 137 (1957); *Liebigs Ann. Chem.* **608**, 81 (1957).

⁷⁾ *H. Corrodi, E. Hardegger, F. Kögl & P. Zeller*, *Experientia* **13**, 138 (1957).

⁸⁾ *Dr. H. Corrodi*, *Chem. Kolloquium ETH.*, 10.5. 1957.

⁹⁾ Schweizer Prioritäten vom 4. 5. 1957 und 30. 7. 1957.