

253. Über Muscarin

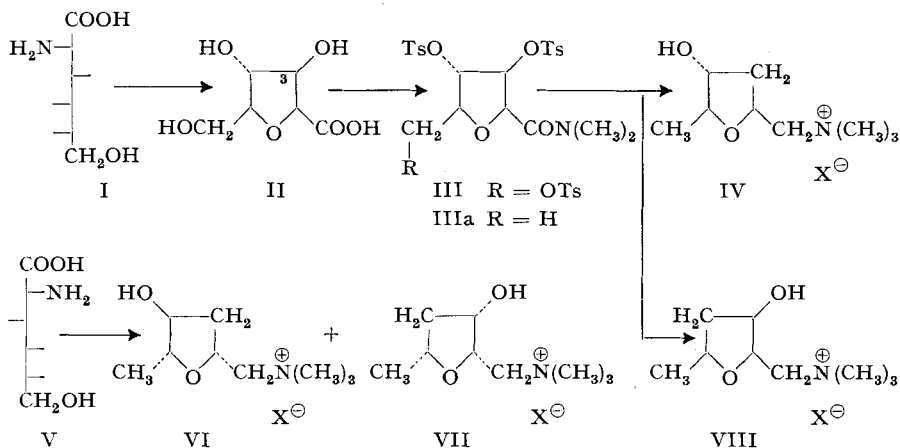
10. Mitteilung¹⁾Herstellung des unnatürlichen 2*R*, 3*S*, 5*R*-(–)-Muscarins aus 2-Desoxy-D-ribose

von E. Hardegger, H. Furter und J. Kiss

(13. X. 58)

In der 7. Mitteilung dieser Reihe²⁾ beschrieben wir erstmals die Synthese des natürlichen 2*S*, 3*R*, 5*S*-Muscarins³⁾ (IV) und in der 9. Mitteilung¹⁾ die Synthese seines optischen Antipoden, des 2*R*, 3*S*, 5*R*-Muscarins (VI).

In den beiden Synthesen wurde L- bzw. D-Glucosaminsäure (I bzw. V) unter Erhaltung der Konfiguration der vier asymmetrischen C-Atome in L-⁴⁾ bzw. D-Chitarsäure umgewandelt. Reduktion der antipoden Chitarsäure-dimethylamid-tritosylate (L-Form = III; R = OTs) oder der 6-Desoxy-chitarsäure-dimethylamid-ditosylate (L-Form = IIIa; R = H)⁵⁾ führte nach Quaternisierung in je ca. 12-proz. Ausbeute zu Muscarin (IV) und seinem Antipoden VI und zu zwei dazu isomeren, unerwünschten Verbindungen, denen wahrscheinlich die Konstitutionsformeln VIII und VII zukommen.



¹⁾ 9. Mitt. H. C. COX, E. HARDEGGER, F. KÖGL, P. LIECHTI, F. LOHSE & C. A. SALEMINK, *Helv.* **41**, 229 (1958).

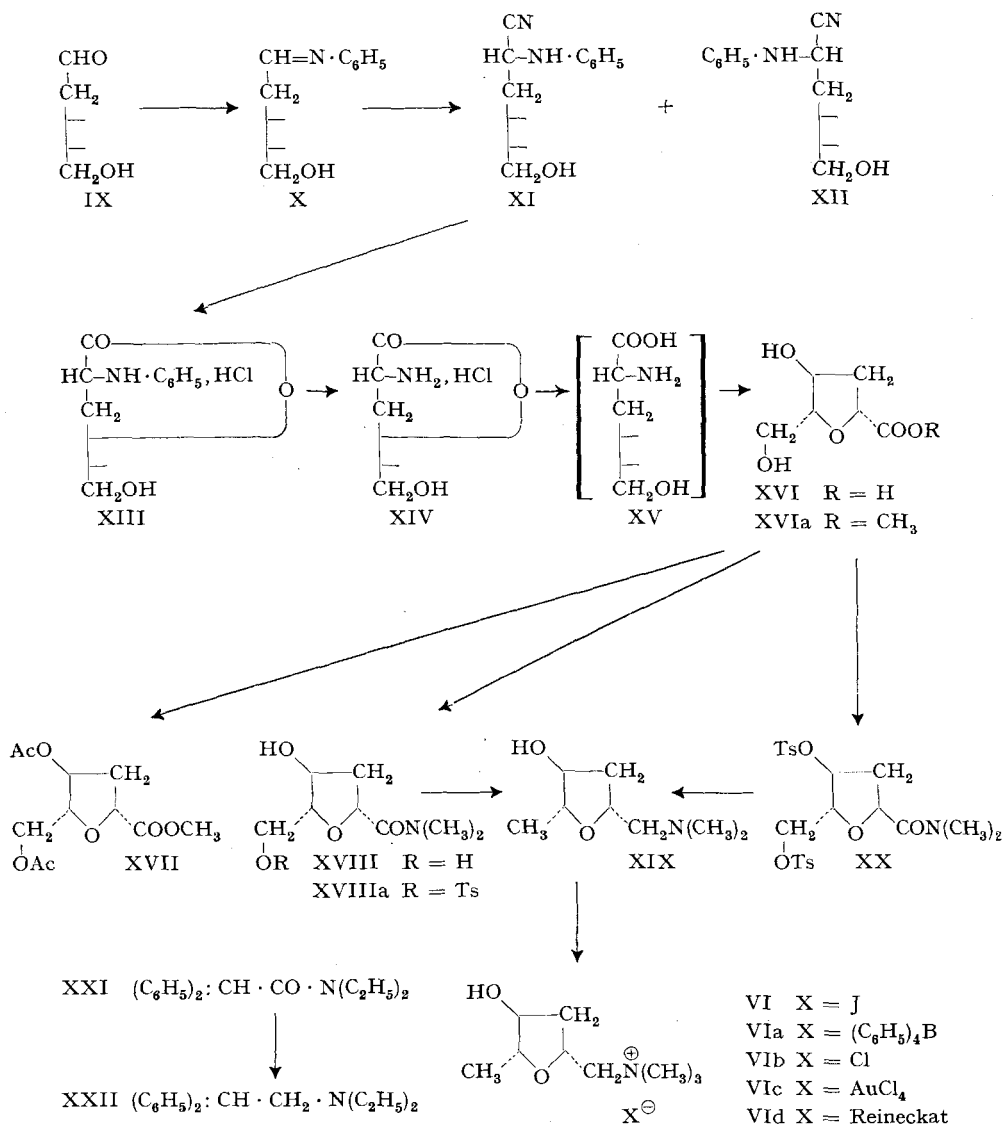
²⁾ E. HARDEGGER & F. LOHSE, *Helv.* **40**, 2383 (1957).

³⁾ Zur Nomenklatur vgl. R. S. CAHN, C. K. INGOLD & V. PRELOG, *Experientia* **12**, 81 (1956).

⁴⁾ Formel II.

⁵⁾ Nur in der D-Reihe publiziert. Vgl. ¹⁾.

Aus den beiden Formelübersichten ist leicht erkennbar, und die im folgenden beschriebenen Versuche bestätigen, dass die störenden Isomeren VIII und VII nicht auf Kosten des Muscarin, und seines Antipoden (IV bzw. VI) entstehen können, wenn für die Synthese anstelle der Glucosaminsäuren (I, V), die noch unbekanntenen 3-Desoxy-glucosaminsäuren (= 3-Desoxy-allosaminsäuren) verwendet werden. Die mit 3-Desoxy-D-glucosaminsäure (XV) erprobte Reaktionsfolge ergab denn auch wie erwartet unnatürliches, isomerenfreies 2*R*,3*S*,5*R*-Muscarin (VI) in weit besserer Ausbeute.



Ausgangsmaterial der Synthese war die inzwischen leicht zugänglich gewordene 2-Desoxy-D-ribose⁶⁾ (IX) bzw. deren Anilid, das 2-Desoxy-N-phenyl-D-ribosylamin⁷⁾, welches hier willkürlich als SCHIFF'sche Base X formuliert wurde.

Anlagerung von Blausäure an das Anilid X führte zu einem Gemisch, aus dem das kristallisierte 3-Desoxy-N-phenyl-D-glucosaminsäurenitril (XI) ($[\alpha]_D = +139^\circ$ in Feinsprit) in 53–58-proz. Ausbeute isoliert werden konnte⁸⁾. Die Herstellung des in rohem wie in reinem Zustand ziemlich instabilen Präparats bereitete erhebliche Schwierigkeiten. *Die Versuchsergebnisse waren nur bei genauester Einhaltung der Arbeitsvorschriften* (vgl. experimenteller Teil), *dann aber stets reproduzierbar*. Die öligen, leicht gelblichen Mutterlauge zeigten gegenüber dem Amin XI eine ca. 160° nach den negativen Werten verschobene optische Drehung und bestanden wohl hauptsächlich aus dem zu XI epimeren, bisher nicht kristallisiert fassbaren 3-Desoxy-N-phenyl-D-mannosaminsäurenitril (= 3-Desoxy-N-phenyl-D-altrosaminsäurenitril; XII). Während für die letztere Verbindung XII die offenkettige Form nicht feststeht, ergab sich die offene Struktur für das 3-Desoxy-N-phenyl-D-glucosaminsäurenitril (XI) aus dem IR.-Spektrum, welches bei 2240 cm^{-1} eine für Nitrile typische Bande zeigt. Die in XI getroffene Konfigurationszuordnung am C-2 folgte rück-schliessend aus dem Endprodukt der Synthese, dem 2R,3S,5R-Muscarin (VI), welches nur aus einem Phenylaminonitril mit 3-Desoxy-D-gluco-Konfiguration entstanden sein kann.

Versuche, das Phenylaminonitril XI nach R. KUHN⁸⁾ in 3-Desoxy-D-glucosamin-hydrochlorid überzuführen, gaben kein kristallisiertes Produkt, obwohl unter Verwendung von Pd-BaSO₄⁹⁾ in 0,5-n. HCl die theoretische Menge von 3 Mol. Wasserstoff innerhalb 8 Std. aufgenommen wurde.

Die Verseifung des Phenylaminonitrils XI mit konz., bei -8° mit HCl-Gas gesättigter Salzsäure¹⁰⁾ führte in guter Ausbeute zum kristallinen, in der Wärme wie in Lösung unbeständigen 3-Desoxy-N-phenyl-D-glucosaminsäure- γ -lacton-hydrochlorid (XIII) und zu Ammoniumchlorid, deren Trennung erhebliche Mühe verursachte.

Wir haben deshalb meist das rohe Ammoniumchlorid-haltige Lacton-hydrochlorid XIII durch katalytische Hydrierung in 0,5-n. Salzsäure unter Abspaltung des Phenylrests als Cyclohexanon in das 3-Desoxy-D-glucosaminsäure- γ -lacton-hydrochlorid (XIV) umgewandelt⁸⁾ und letzteres durch Behandlung mit absolutem Alkohol vom unlöslichen Ammoniumchlorid abgetrennt. In den

⁶⁾ Vgl. E. HARDEGGER, M. SCHELLENBAUM, R. HUWYLER & A. ZÜST, *Helv.* **40**, 1815 (1957).

⁷⁾ Zur Nomenklatur vgl. R. KUHN & H. GRASSNER, *Liebigs Ann. Chem.* **612**, 55 (1958).

⁸⁾ Für andere Beispiele aus der Zuckerreihe vgl. R. KUHN & A. KIRSCHENLOHR, *Liebigs Ann. Chem.* **600**, 115 (1956).

⁹⁾ R. KUHN & H. J. HAAS, *Angew. Chem.* **67**, 785 (1955).

¹⁰⁾ Versuche zur Verseifung des Nitrils XI mit warmem Wasser führten nicht zu krist. Präparaten.

Hydrierungen bewährte sich der von R. KUHN⁹⁾ für analoge Spaltungen eingeführte Palladium-Bariumsulfat-Katalysator ausgezeichnet.

Das Aminolacton-hydrochlorid XIV zeigte im IR. die für Fünfring-Lactone typische Bande bei 1793 cm^{-1} .

Die Umsetzung des 3-Desoxy-D-glucosaminsäure- γ -lacton-hydrochlorids (XIV) mit Silbernitrit gab keine 3-Desoxy-D-chitarsäure (XVI)¹¹⁾. Die Umsetzung zur Desoxysäure XVI gelang dagegen überraschend gut, d. h. mit 61–80-proz. Ausbeute, wenn das Lacton-hydrochlorid XIV zunächst mit verd. Natronlauge zum Natriumsalz der 3-Desoxy-D-glucosaminsäure (XV) aufgespalten und zu der wieder angesäuerten Lösung im pH-Bereich von 7 bis 1 Silber- oder Natriumnitrit gegeben wurde. Die 3-Desoxy-D-chitarsäure (XVI), der mit Diazomethan hergestellte Methylester XVIa und das Methylesterdiacetat XVII waren Öle, die sich durch Destillation im Hochvakuum reinigen liessen. Der Methylester XVIa gab bei mehrstündiger Einwirkung von methanolischem Dimethylamin bei 20° das gut kristallisierende und leicht zu reinigende 3-Desoxy-D-chitarsäure-dimethylamid (XVIII).

Aus dem Dimethylamid XVIII konnte je nach den Reaktionsbedingungen in Pyridin mit Tosylchlorid ein Monotosylat XVIIIa (55–93% Ausbeute) oder ein Ditosylat XX (70–85% Ausbeute) hergestellt werden. Mischungen der beiden Tosylate liessen sich durch fraktionierte Kristallisation leicht auftrennen. Da beide Tosylate bei gleicher Versuchsanordnung mit Natriumjodid in siedendem Aceton 1 Mol Natriumtosylat abspalteten, folgt, dass im Monotosylat XVIIIa die primäre Hydroxylgruppe am C-6 verestert ist.

Die Reduktion führte beim Ditosylat XX auf Anhiob in 10–20-proz. Ausbeute und beim Monotosylat XVIIIa im besten Fall in 65–70-proz. Ausbeute zum öligen (+)-Normuscarin (XIX). Die am Monotosylat XVIIIa genauer untersuchte Reaktion ergab eine starke Abhängigkeit der Ausbeute an Normuscarin (XIX) von der Reaktionszeit. Sie betrug nach 40 Std. bei $64\text{--}66^\circ$ 0%, nach $3\frac{1}{2}$ Std. 8,5%, nach 15 Min. bei $45\text{--}46^\circ$ 65–70%. In diesem Zusammenhang reihen sich auch unsere früheren Versuche zur Reduktion der Chitarsäure-dimethylamid-tritosylate¹⁾²⁾ (III und dessen Antipode) zwanglos ein, bei denen nach 4stündiger Reaktionszeit über einen zeitlich wenig definierten Temperaturanstieg von 0° bis 66° Ausbeuten von ca. 12% Normuscarin erhalten wurden.

Modellversuche zeigten, dass auch das Diphenyllessigsäure-diäthylamid¹²⁾ (XXI) in 10–15 Min. bei $44\text{--}46^\circ$ von LiAlH_4 in Tetrahydrofuran-Äther in ca. 90-proz. Ausbeute zu dem noch unbekanntem, als Pikrat charakterisierten β,β -Diphenyläthyl-diäthylamin (XXII) reduziert wurde.

Die Reduktion der Tosylate XX und XVIII führte stets zu isomerenfreiem (+)-Normuscarin (XIX); die IR.-Spektren der verschiedenen Prä-

¹¹⁾ Als Reaktionsprodukt dürfte vermutlich die zur 3-Desoxy-D-chitarsäure am C-2 epimere 3-Desoxy-D-chitonsäure entstanden sein. Vgl. dazu P. A. LEVENE & F. B. LA FORGE, *J. biol. Chemistry* **21**, 358 (1915), und P. A. LEVENE, *ibid.* **36**, 90 (1918).

¹²⁾ Hergestellt nach A. MCKENZIE & G. K. DUFF, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **60**, 1338 (1927).

parate waren identisch und zeigten bei verschiedenen Verdünnungen entsprechend der *trans*-Stellung von Hydroxyl- und basischer Gruppe keine innermolekulare Wasserstoffbrücke an.

Aus dem (+)-Normuscarin XIX wurden in bekannter Weise (–)-Muscarinjodid (VI) und daraus (–)-Muscarin-tetraphenylboronat (VIa), -chlorid (VIb), -chloraurat (VIc) und -reineckat (VI d) hergestellt. Einzelne geringe Schmelzpunktsunterschiede (3–6°) dieser krist. Derivate gegenüber früheren Bestimmungen sind hier erfahrungsgemäss ohne Belang. Die IR.-Spektren waren mit jenen der enantiomeren Derivate natürlicher Herkunft identisch und die optischen Drehungen waren entgegengesetzt gleich.

Wir danken der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG. in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹³⁾

3-Desoxy-N-phenyl-D-glucosaminsäurenitril (XI). 60 g (0,29 Mol) 2-Desoxy-D-ribose-anilid (X) (Rohprodukt vom Smp. 164°) wurden in der Wärme in 1,8 l wasserfreiem Methanol gelöst und die Lösung auf 0° abgekühlt. Die gesamte Substanz sollte dabei in Lösung bleiben. Die gesättigte, kalte Lösung wurde vorsichtig mit 25 g (0,925 Mol = 3facher Überschuss) auf 0° gekühlter, wasserfreier Blausäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde verschlossen unter zeitweisem kräftigem Umschütteln 40 Std. bei 15–20° gehalten. Die noch Blausäure enthaltende Lösung wurde im Wasserstrahlvakuum eingedampft, wobei streng darauf geachtet wurde, dass die Badtemperatur nie über 15–20° stieg. Im hellen, öligen Rückstand zeigten sich schon nach kurzer Zeit die ersten Kristalle und nach 16 Std. war das Öl vollständig durchkristallisiert. Das Rohkristallisat wurde mit Methylchlorid sofort gründlich gewaschen und abfiltriert. Das zurückbleibende Nitril ist schon sehr rein und kann ohne zusätzliche Reinigung weiterverarbeitet werden. Ausbeute 37 g (55%).

In fünf weiteren Ansätzen wurden insgesamt 300 g 2-Desoxy-D-ribose-anilid (X) umgesetzt. Die Ausbeuten an Phenylaminonitril lagen stets zwischen 53–58% d. Th.

Zur Analyse wurde das Präparat viermal aus Äthanol-Benzol umkristallisiert und 24 Std. im Hochvakuum bei 45° getrocknet. Die Substanz kristallisierte in schimmernden, weissen Plättchen. Sie war nicht sehr beständig und verfärbte sich unter Zersetzung im Verlauf einiger Wochen. Smp. 110°. $[\alpha]_D = +139^\circ$ (c = 1 in Feinsprit).

$C_{12}H_{16}O_3N_2$	Ber. C 61,00	H 6,83	N 11,86%
	Gef. „ 61,05	„ 6,82	„ 11,65%

Die vorstehende Anfarbungsvorschrift muss sehr genau eingehalten werden. Bei Versuchen, die Reaktionslösung bei Temperaturen über 20° im Vakuum einzudampfen, wurde stets nur ein Öl isoliert, das auch nach dem Animpfen nie kristallisierte. Ebenso muss das kristallisierte Rohprodukt sofort gewaschen und aufgearbeitet werden. Andernfalls besteht die Möglichkeit, dass sich das Rohkristallisat in wenigen Std. vollständig in ein nicht mehr kristallisierbares gelbliches, dickflüssiges Öl umwandelt.

Zur Untersuchung der in der Waschlöslichkeit gelösten Mutterlaugensubstanzen wurde das Methylchlorid bei 20° im Wasserstrahlvakuum abgedampft. Das zurückbleibende Öl erstarrte beim Trocknen im Hochvakuum zu einem harten, bräunlichen Harz. Es dürfte sich bei dieser nicht kristallisierenden Substanz in der Hauptsache um das epimere 3-Desoxy-N-phenyl-D-mannosaminsäurenitril (XII) handeln. Die für das Harz gemessenen Drehungswerte lagen zwischen $[\alpha]_D = -15,8^\circ$ und $[\alpha]_D = -26,0^\circ$ (c = 1 in Feinsprit).

¹³⁾ Alle Smp. sind korrigiert.

Eluat wurde im Vakuum bei 45° eingedampft, wobei 10,5 g (71%) schwach gelbliche, nicht kristallisierende 3-Desoxy-D-chitarsäure als Öl isoliert wurden.

In sechs weiteren Versuchen wurden ebenfalls Ausbeuten zwischen 61 und 80% Desoxychitarsäure erzielt. An Stelle von Silbernitrit kann ohne Verminderung der Ausbeute Natriumnitrit verwendet werden.

3-Desoxy-D-chitarsäure-methylester (XVIa). 10,5 g (65 mMol) rohe 3-Desoxy-D-chitarsäure (XVI) wurden in 150 ml Methanol gelöst und mit 250 ml 2-proz. ätherischer Diazomethanlösung verestert. Nach ½ Std. wurde das überschüssige Diazomethan abgedampft, die Lösung vom unlöslichen Polymethylen abfiltriert und konzentriert. Als Rückstand wurden 10,18 g roher Methylester erhalten. Dieser wurde portionenweise im Kugelrohr im Hochvakuum destilliert. Sdp. 145–152°. Ausbeute 8,35 g (52%, bezogen auf 3-Desoxy-D-glucosaminsäure- γ -lactonhydrochlorid; in sechs weiteren Versuchen lagen die Ausbeuten (bezogen auf XIV) zwischen 35 und 54%). Das Analysenpräparat wurde viermal im Kugelrohr im Hochvakuum bei 145–152° destilliert. Der reine Ester stellte ein farbloses, dünnflüssiges Öl dar. $n_D = 1,479$. $[\alpha]_D = +25,4^\circ$ ($c = 1$ in Feinsprit).

$C_7H_{12}O_6$ Ber. C 47,72 H 6,87% Gef. C 47,89 H 6,88%

3-Desoxy-4,6-diacetyl-D-chitarsäure-methylester (XVII). Eine Lösung von 690 mg (3,9 mMol) frisch dest. 3-Desoxy-D-chitarsäuremethylester (XVIa) in 4 ml wasserfreiem Pyridin wurde unter Eiskühlung tropfenweise mit 2 ml (2½facher Überschuss) Acetanhydrid versetzt und 48 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung auf Eis gegossen und das Acetylierungsprodukt nach 2 Std. mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Konzentrieren wurden als Öl 780 mg (77%) Diacetylverbindung isoliert. Der reine 3-Desoxy-4,6-diacetyl-D-chitarsäure-methylester ist ein dünnflüssiges, farbloses Öl. Zur Analyse wurde die Verbindung dreimal im Kugelrohr im Hochvakuum destilliert. Sdp. 130–135°.

$C_{11}H_{16}O_7$ Ber. C 50,77 H 6,20% Gef. C 50,70 H 6,16%

3-Desoxy-D-chitarsäure-dimethylamid (XVIII). Eine Lösung von 8,35 g (47,5 mMol) 3-Desoxy-D-chitarsäure-methylester (XVIa) in 50 ml Methanol wurde mit Eis auf 0° gekühlt und mit 10 g (222 mMol, 4,7facher Überschuss) Dimethylamin versetzt. Die Reaktionsmischung wurde verschlossen 14 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen und im Vakuum eingedampft. Das ölige Reaktionsprodukt (8,78 g) kristallisierte nach kurzer Zeit vollständig durch. Durch Umkristallisieren aus Tetrahydro-furan konnten 5,61 g (63%) reines Dimethylamid erhalten werden. Bei sechs weiteren Versuchen lagen die Ausbeuten an Dimethylamid zwischen 58 und 72%, je nach Reinheit des Esters.

Das Analysenpräparat wurde einmal aus n-Propanol-Isopropyläther und dreimal aus Tetrahydro-furan umkristallisiert und 24 Std. bei 35° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 103°. $[\alpha]_D = +13,9^\circ$ ($c = 1$ in Feinsprit).

$C_8H_{15}O_4N$ Ber. C 50,78 H 7,99 N 7,40%
Gef. „ 50,73 „ 7,90 „ 7,34%

3-Desoxy-6-tosyl-D-chitarsäure-dimethylamid (XVIIIa). Eine Lösung von 1,52 g (8 mMol) 3-Desoxy-D-chitarsäure-dimethylamid (XVIII) in 10 ml wasserfreiem Pyridin wurde mit einer Eis-Kochsalz-Mischung auf –15 bis –18° gekühlt und mit 1,6 g (8,4 mMol) p-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde noch 2 Std. bei –15° gehalten, dann 72 Std. bei –10° stehengelassen und anschliessend auf ca. 60 g Eis gegossen. Nach 3 Std. konnte das Monotosylat als kristallines Produkt abfiltriert werden. Ausbeute 2,23 g (81%). In sechs weiteren Ansätzen lagen die Ausbeuten an Monotosylat zwischen 55 und 93% d. Th.

Zur Analyse wurde das Präparat dreimal aus Äthanol-Isopropyläther umkristallisiert und 20 Std. bei 50° im Hochvakuum getrocknet. Die Substanz kristallisierte in sehr feinen, filzigen Nadeln. Smp. 118–119°. $[\alpha]_D = +7,0^\circ$ ($c = 1$ in Feinsprit).

$C_{15}H_{21}O_8NS$ Ber. C 52,47 H 6,17 S 9,34%
Gef. „ 52,23 „ 6,11 „ 9,48%

3-Desoxy-4,6-ditosyl-D-chitarsäure-dimethylamid (XX). Eine Lösung von 3,93 g (20,8 mMol) 3-Desoxy-D-chitarsäure-dimethylamid (XVIII) in 100 ml wasserfreiem Pyridin wurde portionenweise mit 25 g p-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt und 64 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung auf ca. 80 g Eis gegossen und das kristalline Ditosylat nach 3 Std. abfiltriert. Ausbeute 7,56 g (78%). Bei weiteren analogen Versuchen lagen die Ausbeuten an Ditosylat stets zwischen 70 und 85% d. Th. Bei kürzerer Reaktionszeit (30 Std.) wurde jeweils ein Gemisch von Mono- und Ditosylat isoliert, das durch fraktionierte Kristallisation getrennt werden konnte.

Zur Analyse wurde das Ditosylat dreimal aus Äthanol-Isopropyläther umkristallisiert und 14 Std. bei 40° im Hochvakuum getrocknet. Weisse Prismen vom Smp. 89–90°. $[\alpha]_D = -1,1^\circ$ ($c = 1$ in Feinsprit); $[\alpha]_D = -4,5^\circ$ ($c = 1$ in Pyridin).

$C_{22}H_{27}O_8NS_2$	Ber. C 53,10	H 5,47	S 12,87%
	Gef. „ 53,11	„ 5,59	„ 12,95%

Umsetzung von 3-Desoxy-6-tosyl-D-chitarsäure-dimethylamid (XVIIIa) bzw. von 3-Desoxy-4,6-ditosyl-D-chitarsäure-dimethylamid (XX) mit Natriumjodid. 1 mMol 3-Desoxy-6-tosyl-D-chitarsäure-dimethylamid (XVIIIa) bzw. 3-Desoxy-4,6-ditosyl-D-chitarsäure-dimethylamid (XX) wurde je mit 10 mMol (1,5 g) Natriumjodid in 15 ml wasserfreiem Aceton gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluss 7 Std. auf dem Wasserbad unter Rückfluss gekocht. Das im Verlauf der Reaktion ausgeschiedene, kristalline Natriumtosylat (175 mg entspr. 91% d. Th. aus dem Monotosylat aus XVIIIa und 194 mg entspr. 100% d. Th. aus dem Ditosylat XX) wurde abfiltriert. Zur Aufarbeitung wurde in jedem Ansatz das Filtrat eingedampft, das zurückbleibende Öl in Wasser aufgenommen und dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt. Durch Konzentrieren der Chloroformlösungen konnten aus dem Ansatz des Monotosylats XVIIIa 152 mg und aus dem Ansatz des Ditosylats XX 434 mg nicht kristallisierendes Öl erhalten werden.

(+)-Normuscarin (XIX) aus 3-Desoxy-6-tosyl-D-chitarsäure-dimethylamid (XVIIIa). In einem 250 ml Schliffdrehhalskolben, versehen mit Vibrator und Kühler, wurden 570 mg (15 mMol) Lithiumaluminiumhydrid in 40 ml abs. Äther gelöst. Die Lösung wurde auf –15° gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 1,03 g (3 mMol) 3-Desoxy-D-chitarsäure-dimethylamid-monotosylat (XVIIIa) in 80 ml abs. Tetrahydro-furan versetzt. Die Lösung wurde unter Vibrieren rasch zum Sieden (45–46°) erhitzt und 15 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung vorsichtig mit Wasser zersetzt und mit 2-n. Schwefelsäure auf pH 2 angesäuert. Das Tetrahydro-furan und der Äther wurden bei max. 50° Badtemperatur im Vakuum abgedampft, die saure, wässrige Lösung mit 2-n. Natronlauge stark alkalisch (pH 14) gemacht, mit Kochsalz gesättigt und viermal mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherextrakte wurden mit Pottasche getrocknet und bei Normaldruck konzentriert, worauf ein fast farbloses, schwach ätherflüchtiges Öl (370 mg) zurückblieb. Das Öl wurde im Hochvakuum destilliert. Ausbeute 310 mg (65%) Destillat als farbloses Öl. Zur Analyse wurde das Produkt viermal im Kugelrohr im Hochvakuum destilliert. Sdp. 85–90°. $[\alpha]_D = +20,5^\circ$ ($c = 1$ in Feinsprit). $n_D = 1,459$.

$C_8H_{17}O_2N$	Ber. C 60,34	H 10,76	N 8,80%
	Gef. „ 60,15	„ 10,59	„ 8,65%

(+)-Normuscarin (XIX) aus 3-Desoxy-4,6-ditosyl-D-chitarsäure-dimethylamid (XX). In einem 250 ml Schliffdrehhalskolben, versehen mit Vibrator und Kühler, wurden 380 mg (10 mMol) Lithiumaluminiumhydrid in 20 ml Tetrahydro-furan gelöst. Die Lösung wurde auf 0° gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 932 mg (2 mMol) 3-Desoxy-D-chitarsäure-dimethylamid-ditosylat (XX) in 50 ml Tetrahydro-furan versetzt. Hierauf steigerte man die Temperatur innerhalb 1 Std. langsam bis zum Sieden (64–65°) und kochte während weiteren 1 ½ Std. unter Rückfluss. Die mit Eis gekühlte Reaktionsmischung wurde vorsichtig mit Wasser zersetzt und mit 2-n. Schwefelsäure angesäuert. Das Tetrahydro-furan wurde im Vakuum bei max. 50° Badtemperatur abgedampft, die saure,

wässrige Lösung mit 2-n. Natronlauge stark alkalisch gemacht, mit Kochsalz gesättigt und viermal mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherextrakte wurden mit Pottasche getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl (123 mg) wurde dreimal im Hochvakuum destilliert, wobei 52 mg (16%) (+)-Normuscarin (XIX) als farbloses Öl erhalten wurden. Sdp. 85–90° (Kugelrohr). Die geringe Ausbeute an (+)-Normuscarin ist, wie weitere Versuche bestätigen, auf die zu energischen Reduktionsbedingungen zurückzuführen, wobei offenbar der Tetrahydro-furan-Ring angegriffen wird.

(–)-*Muscarinjodid* (VI). 174 mg (1,1 mMol) (+)-Normuscarin (XIX) wurden in 5 ml abs. Äther gelöst und mit der 5fachen Gewichtsmenge Methyljodid versetzt, worauf sofort eine weisse Trübung auftrat und sich bald ein öliges Produkt abschied. Dieses erstarrte nach wenigen Min. zu einer kristallinen Masse. Der Äther wurde nach 2 Std. abgedampft und das rohe Methojodid (342 mg) aus Aceton-Petroläther umkristallisiert. Zur Analyse wurde das Präparat noch dreimal umkristallisiert und 14 Std. bei 50° im Hochvakuum getrocknet. Die Verbindung kristallisierte in Prismen oder feinen Nadeln. Smp. 144°. $[\alpha]_D = -7,8^\circ$ ($c = 1$ in Wasser).

$C_9H_{20}O_2NJ$	Ber. C 35,89	H 6,69	N 4,65	J 42,14	C-CH ₃ 4,99%
	Gef. „ 35,86	„ 6,64	„ 4,66	„ 41,98	„ 4,72%

(–)-*Muscarin-tetraphenylboronat* (VIa). 40 mg kristallines (–)-Muscarinjodid (VI) wurden in 4 ml dest. Wasser gelöst und mit einer Lösung von 48 mg (5% Überschuss) Kalignost (Natrium-tetraphenylbor) in 4 ml Wasser versetzt. Unter leichter Erwärmung entstand rasch eine zum Teil kristalline Fällung von Boronat, welches nach 12 Std. bei Eiskühlung abfiltriert wurde. Zur Analyse wurde die Substanz zweimal aus Aceton-Wasser und einmal aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Die sehr feinen Nadeln wurden 36 Std. bei 65° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 173–174°. $[\alpha]_D = -5,3^\circ$ ($c = 1$ in Aceton).

$C_{33}H_{40}O_2NB$	Ber. C 80,31	H 8,17%	Gef. C 79,49 ¹⁵⁾	N 8,27%
---------------------	--------------	---------	-----------------------------	---------

(–)-*Muscarinchlorid* (VIb). Eine Lösung von 170 mg (0,565 mMol) (–)-Muscarinjodid (VI) in 6–8 ml Wasser wurde mit 720 mg (5 mMol) frisch gefälltem Silberchlorid versetzt und 2 Std. unter mässigem Vibrieren bei Zimmertemperatur gehalten. Der Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum bei 45° konzentriert. Ausbeute quantitativ, d. h. 120 mg öliges (–)-Muscarinchlorid, welches nach wenigen Min. vollständig durchkristallisierte. Zur Analyse wurde die hygroskopische Verbindung dreimal aus Isopropanol-Methyläthylketon umkristallisiert und 48 Std. bei 60° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 177° im evakuierten Röhrchen. $[\alpha]_D = -7,0^\circ$ ($c = 1,6$ in Wasser).

$C_9H_{20}O_2NCl$	Ber. C 51,54	H 9,61	N 6,68%
	Gef. „ 51,28	„ 9,59	„ 6,68%

Tetrachloraurat des (–)-Muscarins (VIc). 20 mg (–)-Muscarinchlorid wurden in 1 ml Wasser gelöst und mit einigen Tropfen 0,1-n. Salzsäure sowie einem Überschuss an wässriger Goldchlorwasserstoffsäure versetzt. Nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad wurde die Lösung im Vakuum eingeeengt, bis sich gelbe Kristalle ausschieden. Diese wurden abfiltriert und bis zum konstant bleibenden Smp. aus Wasser umkristallisiert. Smp. 113° im evakuierten Röhrchen.

Reineckat des (–)-Muscarins (VIa). 20 mg (–)-Muscarinjodid (VI) wurden in 1–2 ml Wasser gelöst und tropfenweise mit einer filtrierten Lösung von 1 g Ammoniumreineckat in 20 ml Wasser mit 0,2 ml Eisessig versetzt, bis die violette Färbung bestehen blieb. Der Niederschlag wurde nach 15 Min. abfiltriert. Das in rötlichen Nadeln kristallisierende Reineckat wurde aus Aceton-Wasser umkristallisiert. Smp. 169–170° im evakuierten Röhrchen.

¹⁵⁾ Die Substanz wurde unter Zusatz von $K_2S_2O_8$ verbrannt. Erfahrungsgemäss liegen die C-Werte der Kalignost-Derivate – vermutlich wegen Borcarbidbildung – stets etwas zu tief.

β,β -Diphenyläthyl-diäthyl-amin (XXI). Eine Lösung von 300 mg (7,9 mMol) Lithiumaluminiumhydrid wurden in einem 250 ml Schliffdrehalskolben, versehen mit Vibrator und Kühler, in 40 ml abs. Äther gelöst, auf -8° gekühlt und vorsichtig mit 1 g (3,75 mMol) Diphenylessigsäure-diäthylamid (XXI) in 20 ml abs. Tetrahydro-furan versetzt. Unter andauerndem Vibrieren wurde rasch zum Sieden erhitzt und 15 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung mit Wasser vorsichtig zersetzt und mit 2-n. Schwefelsäure angesäuert. Die organischen Lösungsmittel wurden im Vakuum abgedampft, die saure wässrige Lösung mit Natronlauge alkalisch gemacht und dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherextrakte wurden mit Pottasche getrocknet und eingedampft. Ausbeute 850 mg (89%) rohes *β,β -Diphenyläthyl-diäthyl-amin*. Dieses wurde dreimal im Kugelrohr im Hochvakuum destilliert. Sdp. 115° .

Pikrat von XXI. 200 mg *β,β -Diphenyläthyl-diäthyl-amin (XXI)* wurden in 5 ml Äthanol gelöst und mit 10 ml gesättigter alkoholischer Pikrinsäurelösung versetzt. Das Pikrat kristallisierte nach wenigen Min. in gelben Nadeln. Zur Analyse wurde das Präparat zweimal aus Methylcellosolve-Äthanol umkristallisiert und 14 Std. bei 40° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 182° .

$C_{24}H_{26}O_7N_4$	Ber. C 59,74	H 5,43	N 11,61%
	Gef. „ 59,67	„ 5,47	„ 11,62%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. MANSER) ausgeführt.

Zusammenfassung

Aus 2-Desoxy-D-ribose (IX) kann das 3-Desoxy-N-phenyl-D-glucosaminsäurenitril (XIII) und daraus durch saure Verseifung und reduktive Entfernung des Phenylrests das krist. 3-Desoxy-D-glucosaminsäure- γ -lacton-hydrochlorid (XIV) hergestellt werden. Die letztere Verbindung wurde, nach Aufspaltung des Lactonrings, mit salpetriger Säure in 3-Desoxy-D-chitarsäure (XVI) umgewandelt, welche je nach den Reaktionsbedingungen ein 1-Dimethylamid-6-monotosylat XVIIIa oder ein 1-Dimethylamid-4,6-ditosylat XX lieferte. Reduktion der beiden Tosylate gab, im Gegensatz zu einer früher beschriebenen anderen Synthese, isomerenfreies, optisch reines (+)-Normuscarin (XIX) und nach Quaternisierung unnatürliches 2*R*,3*S*,5*R*-Muscarin (VI). Die Durchführung der beschriebenen Reaktionen ist trotz guten Ausbeuten heikel, aber unter strenger Einhaltung der ausführlich beschriebenen Versuchsbedingungen stets reproduzierbar.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich