

Note additionnelle du 16 mars 1959. – La décision de publier le contenu du pli cacheté mis en dépôt le 10 décembre 1947 sous N° 1156 a été prise en raison de la publication, le 30 décembre 1958, du brevet des Etats-Unis N° 2.866.826: Method of making menthol from pinene, par HENRY E. McLAUGHLIN, JOSEPH H. STUMP JR. & MASON C. CLEERE avec assignement à la HEYDEN NEWPORT CHEMICAL CORPORATION.

Ce brevet fait état, en particulier, du traitement du menthène-3 par l'acide performique entre 0 et 70°, au mieux entre 25 et 45°; l'acide performique étant engendré par l'addition graduelle d'eau oxygénée au mélange de menthène-3 avec de l'acide formique en excès. Le produit de l'oxydation d'abord saponifié et ensuite traité par entraînement à la vapeur en milieu de pH 0,5 à 3 livre la menthone brute.

Nous voudrions compléter la bibliographie du mémoire contenu dans le pli cacheté en faisant état de la publication de Y. OGATA (J. Soc. chem. Ind. Japan **45**, 428 B (1942)) qui n'est parvenue à notre connaissance qu'en 1948 (Chem. Abstr. **42**, 7277 (1948)); cet auteur a préparé le menthène-3 à partir du terpinène-1-ol-4, puis, en faisant agir l'acide peracétique sur le menthène, les époxydes dont il a obtenu, notamment, du menthane-diol-3,4 F. 73,6–75° et l'isomenthone. On consultera en outre, pour d'autres travaux postérieurs à 1947: D. SWERN, Epoxidation and hydroxylation of ethylenic compounds with organic peracids, dans Organic Reactions, vol. VII, New York 1953, John Wiley and Sons. Inc., éditeurs.

Laboratoires de recherches de L. GIVAUDAN & CIE, S. A.,
Vernier-Genève.

123. Synthese und pharmakologische Eigenschaften des Desmethylnuscarons und der stereoisomeren Desmethylnuscarine Die Basenstärken der isomeren Normuscarine

11. Mitteilung über Muscarin¹⁾

von Guido Zwicky, P. G. Waser²⁾ und C. H. Eugster

Herrn Prof. Dr. P. KARRER zum 70. Geburtstag gewidmet

(10. IV. 59)

A. Die stereoisomeren *Muscarine*³⁾ zeigen in ihrer physiologischen Wirksamkeit eine derart ausgeprägte Strukturspezifität⁴⁾, dass es nahe lag, auch die einfacher gebauten *Desmethylnuscarine* herzustellen und auf ihre Wirksamkeit zu prüfen.

Zu ihrer Synthese bieten sich von vornherein eine Anzahl von gut ausgebauten Verfahren an, wie sie teils aus der Tetrahydro-furan-Chemie allgemein bekannt sind, teils bei der Durcharbeitung der Muscarinsynthesen in der letzten Zeit erprobt wurden⁵⁾. Zu unserer Überraschung stellte sich jedoch bald heraus, dass eine Reihe von Synthesewegen nicht zum Ziele führten und dass sich das Fehlen der Methylgruppe am Tetrahydro-furan-Ring in einer erhöhten Instabilität der Zwischenprodukte äusserte.

¹⁾ 10. Mitt. C. H. EUGSTER, F. HÄFLIGER, R. DENSS & E. GIROD, Helv. **41**, 886 (1958).

²⁾ Pharmakologisches Institut der Universität Zürich.

³⁾ C. H. EUGSTER, F. HÄFLIGER, R. DENSS & E. GIROD, Helv. **41**, 205, 583, 705 (1958).

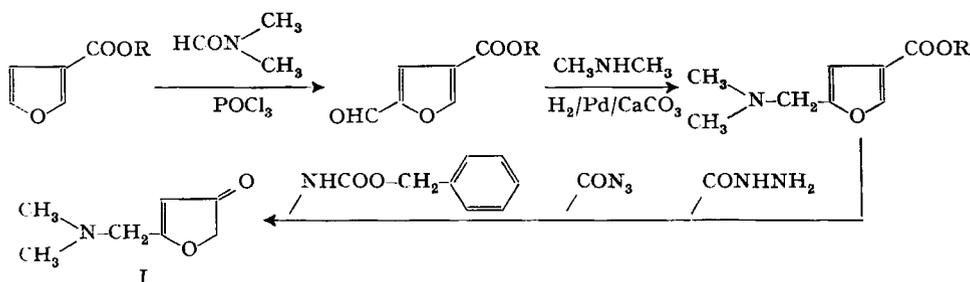
⁴⁾ P. G. WASER, Exper. **14**, 356 (1958); L. GYERMEK & K. UNNA, Proc. Soc. exp. Biol. Med. **1958**, 882.

⁵⁾ Zum Teil niedergelegt in Patentschriften der J. R. GEIGY A.G.

Insbesondere war der Zugang über die 2,3-Dihydro-furan-3-on-Verbindungen, welcher früher sämtliche stereoisomeren Normuscarine erschlossen hatte³⁾, in diesem Fall nicht erfolgreich.

Es gelang uns zwar (vgl. Reaktionsschema 1), den Furan- β -carbonsäure-methylester mit Dimethylformamid und Phosphoroxychlorid in annehmbaren Ausbeuten zum 2-Formyl-furan-4-carbonsäure-methylester umzusetzen, womit diese bisher nicht einfach zugängliche Verbindung⁶⁾ nun etwas leichter erhalten werden kann. Die reduktive Aminierung des genannten Aldehyds konnte mit Hilfe von LINDLAR-Katalysator durchgeführt werden⁷⁾. Der nachfolgende CURTIUS'sche Abbau der Carboxylgruppe über das Hydrazid verlief ebenfalls noch normal, hingegen misslang die saure Verseifung des Urethanes oder des Azides zum gesuchten 2-Dimethylaminomethyl-4,5-dihydro-furan-4-on (I)⁸⁾.

Reaktionsschema 1



Zum Ziele führte der Weg über den bekannten 4-Keto-tetrahydro-furan-2,3-dicarbonsäure-diäthylester (II)⁹⁾, in Anlehnung an synthetische Arbeiten von HARDEGGER und Mitarbeitern¹⁰⁾ (vgl. Reaktionsschema 2).

Es sind zum eingeschlagenen Weg nur wenige Bemerkungen notwendig:

Um der Instabilität der β -Hydroxy-tetrahydro-furane gegenüber starken Basen Rechnung zu tragen, haben wir die Ketogruppe möglichst frühzeitig, d. h. schon vor der LiAlH_4 -Reduktion des Amides, durch Ketalisierung geschützt¹¹⁾.

Die IR.-Spektren einiger Zwischenprodukte dieser Synthese sind abgebildet in der Fig. 1.

Die Reduktion des Norketons IX zu den isomeren Noralkoholen mittels verschiedener Reduktionsmittel führte in der Mehrzahl der Fälle überwiegend zu der *cis*-Verbindung XII: mit KBH_4 in wässrigem Methanol bei 0° entstanden ca. 85-proz. *cis*- und ca. 15-proz. *trans*-Verbindung XI; mit Platin in Alkohol praktisch reiner *cis*-Alkohol; mit LiAlH_4 in Äther bei 0° ca. 70-proz. *cis*- und ca. 30-proz.

⁶⁾ H. GILMAN, R. R. BURTNER & E. W. SMITH, J. Amer. chem. Soc. **55**, 403 (1933).

⁷⁾ H. LINDLAR, Helv. **35**, 446 (1952). Mit aktiveren Katalysatoren trat der EMDE-Abbau stark in den Vordergrund. Die übliche Aminierung nach LEUCKART versagte in diesem Falle.

⁸⁾ Weitere synthetische Versuche werden beschrieben werden in der Diss. GUIDO ZWICKY, Universität Zürich.

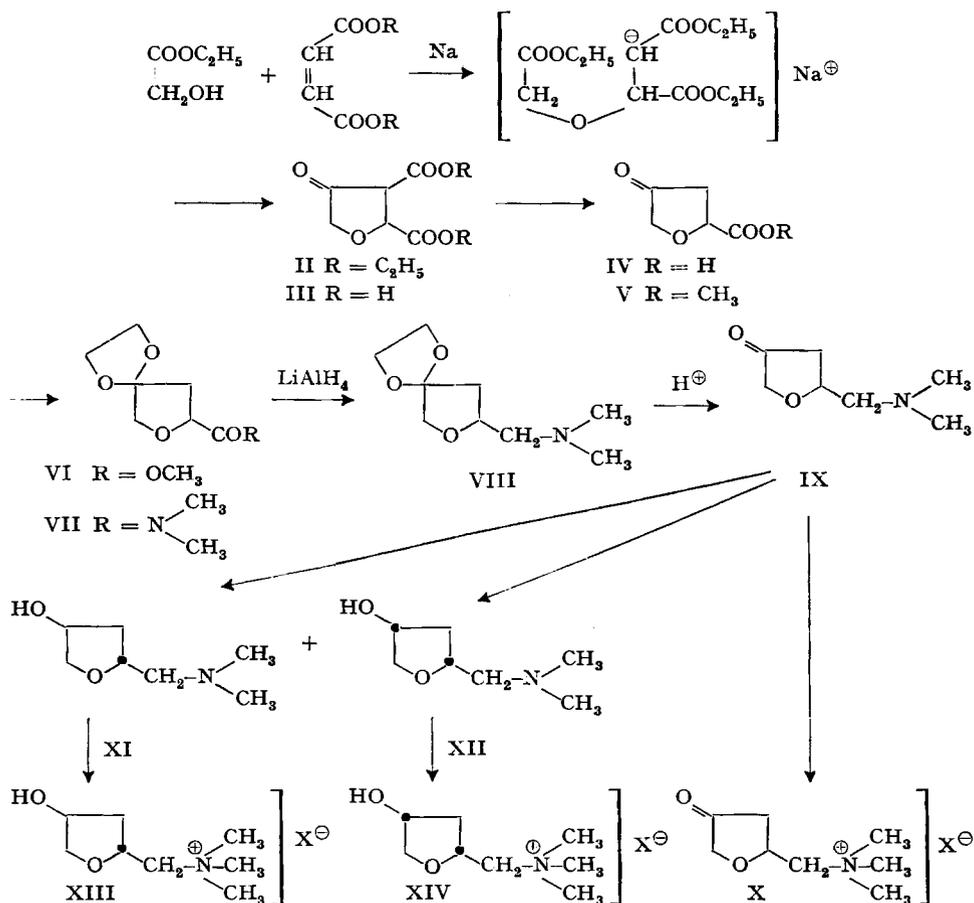
⁹⁾ M. DAVIS & W. BRADLEY, B. P. 568402 (1943) (British Drug Houses).

¹⁰⁾ H. CORRODI & E. HARDEGGER, Helv. **40**, 2454 (1957).

¹¹⁾ Nach einer Privatmitteilung von Prof. E. HARDEGGER bevorzugt er diese Variante vor dem in Helv. **40**, 2454 (1957) publizierten Verfahren heute ebenfalls.

trans-Alkohol (bei tiefen Temperaturen sowie in siedendem Äther ging der Anteil an der *trans*-Verbindung wesentlich zurück). Nach der Quaternisierung des N-Atoms ergab auch die Borhydridreduktion etwas mehr *trans*-Alkohol, denn die aus dem Methochlorid des Reduktionsproduktes durch Pyrolyse gewonnenen Norbasen bestanden aus ca. 65-proz. *cis*- und 35-proz. *trans*-Alkohol¹²⁾.

Reaktionsschema 2



Die flüssigen, stereoisomeren Norbasen XI und XII liessen sich schon durch einfache Destillation weitgehend trennen, da ihre Siedepunkte etwa 30° auseinander liegen. Zu einer eigentlichen fraktionierten Destillation lag allerdings nicht genügend Material vor. Die Feinauftrennung konnte aber durch Chromatographie an neutralem Aluminiumoxyd analog dem früher publizierten Verfahren¹³⁾ erreicht werden (vgl. Fig. 2 und 3). Die beiden isomeren Alkohole unterscheiden sich in ihren IR.-Spektren beträchtlich (vgl. Fig. 4). Hervorzuheben ist besonders die grosse Ähnlich-

¹²⁾ Mengenverhältnisse jeweils durch Chromatographie der Reaktionsprodukte an Aluminiumoxyd (vgl. den exp. Teil dieser Arbeit) und Auswägen festgestellt.

¹³⁾ Helv. 41, 205 (1958).

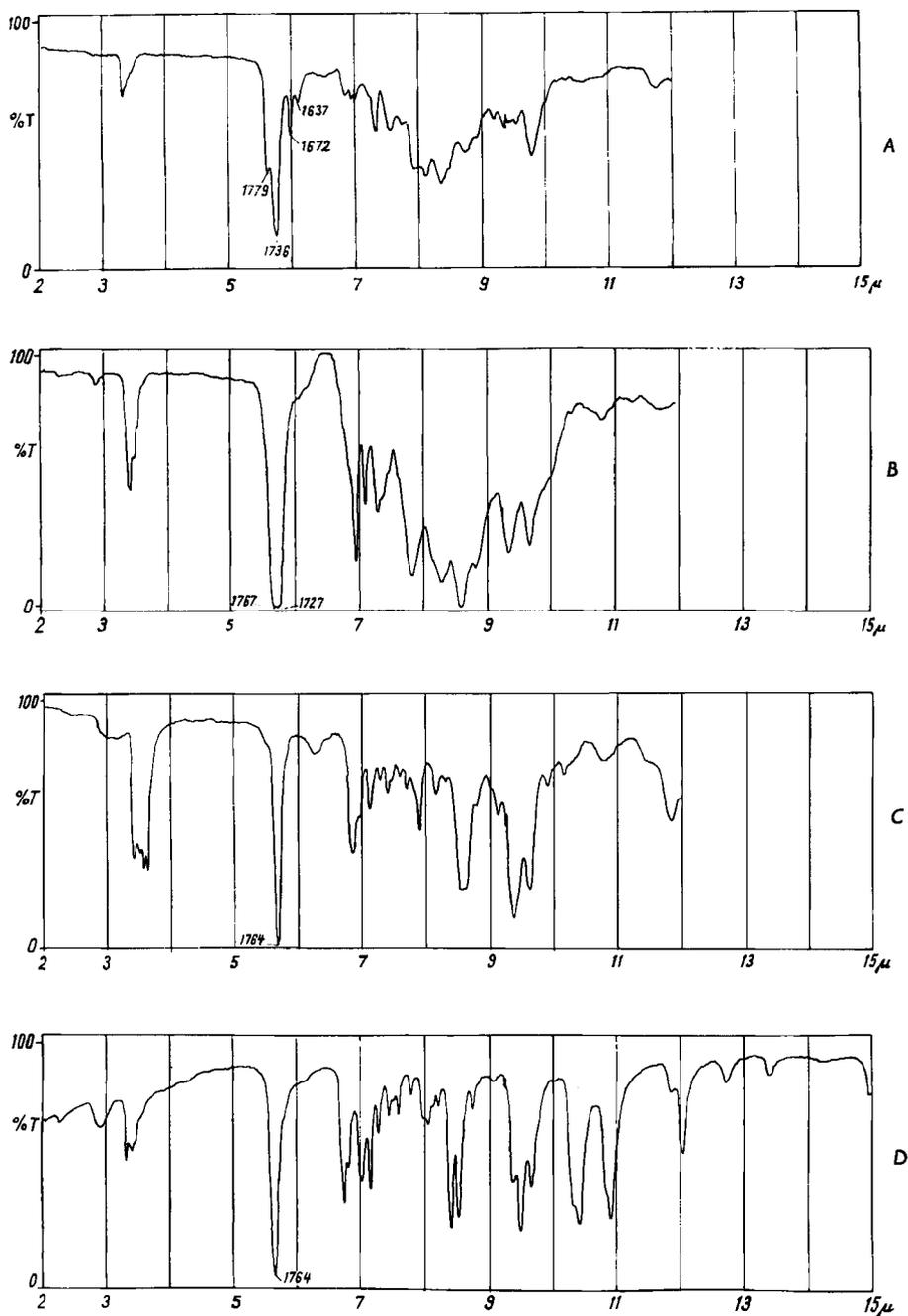


Fig. 1. Infrarotspektren einiger Tetrahydro-furanone

A II in CCl_4

C IX in CCl_4

B V in CCl_4

D X (X = J) in KBr

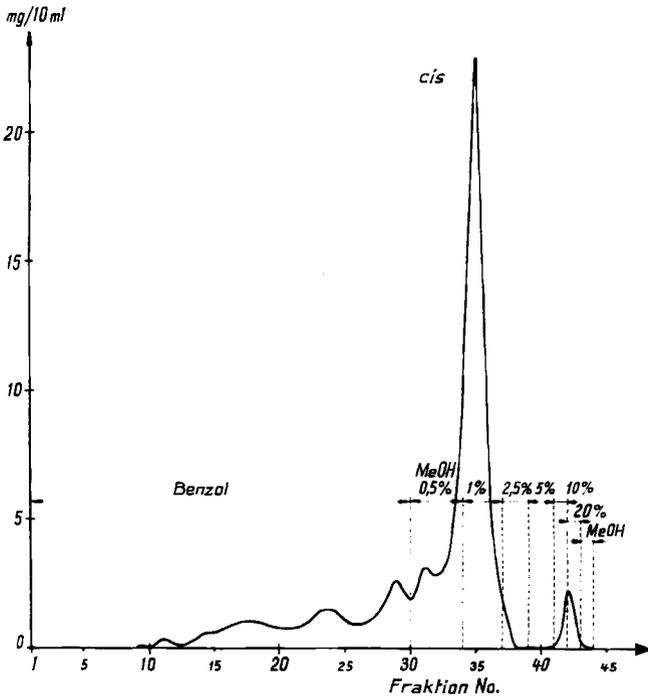


Fig. 2. Chromatogramm I, 483 mg Norbase aus KBH_4 -Reduktion auf 50 g Al_2O_3
 Eluiert mit Benzol und steigenden Methanol-Zusätzen

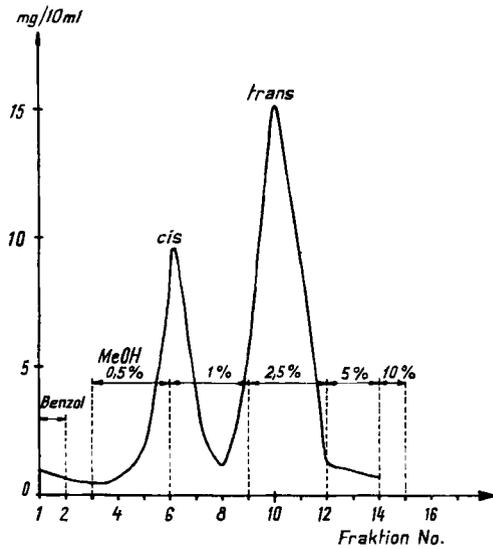


Fig. 3. Chromatogramm II, 378 mg *trans*-Norbase auf 40 g Al_2O_3
 Eluiert mit Benzol und steigenden Methanol-Zusätzen

keit des Spektrums der höhersiedenden Norbase mit dem des epiallo-Normuscarins¹⁴⁾. Ebenso weist die tiefersiedende Norbase im Spektrum viel Gemeinsames mit dem epi-Normuscarin auf¹⁴⁾.

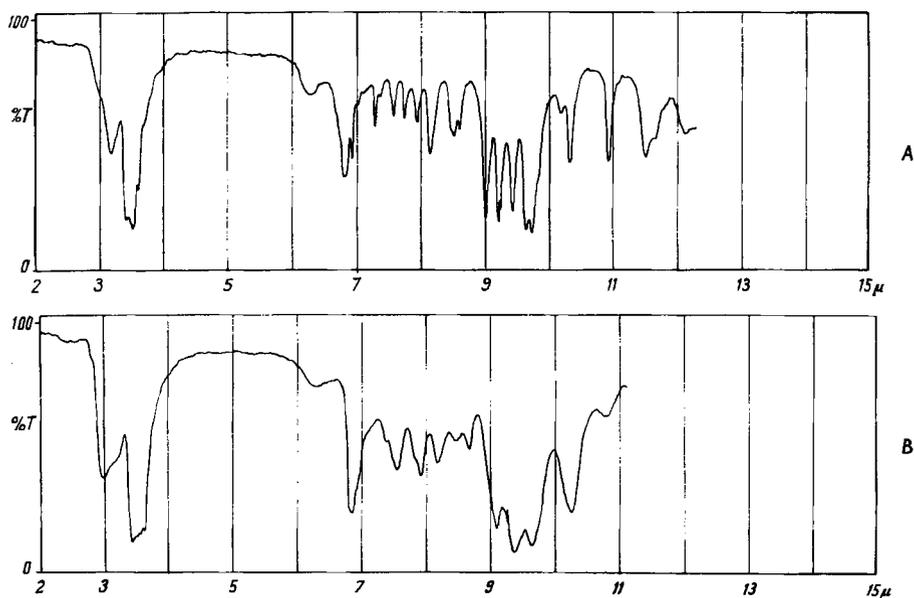


Fig. 4. IR.-Absorptionsspektren
A *cis*-Norbase XII in CCl_4 B *trans*-Norbase XI in CCl_4

Die Konfigurationszuteilung zu den beiden isomeren Norbasen ergab sich aus dem infrarotspektroskopischen Nachweis einer intramolekularen Wasserstoffbrücke in der tiefersiedenden und an Aluminiumoxyd weniger stark haftenden Verbindung. Es kommt dieser demnach *cis*-Konfiguration zu (XII).

Die quaternären Verbindungen XIII und XIV wurden als wohlkristallisierte Chloride, Jodide und Tetrachloraurate gefasst. Die Chloride sind sehr hygroskopisch. Die stereoisomeren Salze unterscheiden sich in den Smp. wenig (siehe Tab. 1), geben aber untereinander starke Smp.-Depressionen. Deutlich sind die Unterschiede im Kristallhabitus und in den IR.-Spektren (vgl. Fig. 5).

Tabelle 1. Smp. der quaternären Salze XIII und XIV

	Jodid	Chlorid	Chloroaurat
XIV	119,5–120,5°	159 –160°	115,5–116°
XIII	119,5–120°	162,5–163°	126,5–127,5°

B. Die *pharmakologische Untersuchung* (vgl. Tab. 2) erstreckte sich bisher auf die quaternären Verbindungen X, XIII und XIV. Ganz allgemein ergab sich, dass die Grösse der Herzamplitude beim isolierten Froscherzen (nach STRAUB), wie der Blutdruck der nicht atropinisierten Katze, durch die Desmethylverbindungen viel weniger

¹⁴⁾ Helv. 41, 206 (1958), Fig. 1 a; bzw. Fig. 2 b.

beeinflusst werden als durch die Salze des Muscarins und des Muscarons¹⁵). Auch zur Atmungsverstärkung und Nickhautkontraktion sind grössere Dosen notwendig. Die *trans*-Verbindung XIII ist deutlich stärker wirksam als die *cis*-Verbindung XIV, analog dem Verhältnis epiallo-Muscarinjodid/allo-Muscarinjodid. Interessanterweise hat die *cis*-Verbindung auch eine, allerdings geringe, curarisierende Wirkung. Desmethylnuscaronjodid X wirkt viel stärker cholinergisch als die Alkohole XIII und XIV, analog dem Verhältnis Muscaronjodid/Muscarinjodid; dazu kommt eine starke erregende und später lähmende nikotinische Wirkung auf ganglionäre (Nickhautkontraktion) und muskuläre Synapsen (Muskellähmung).

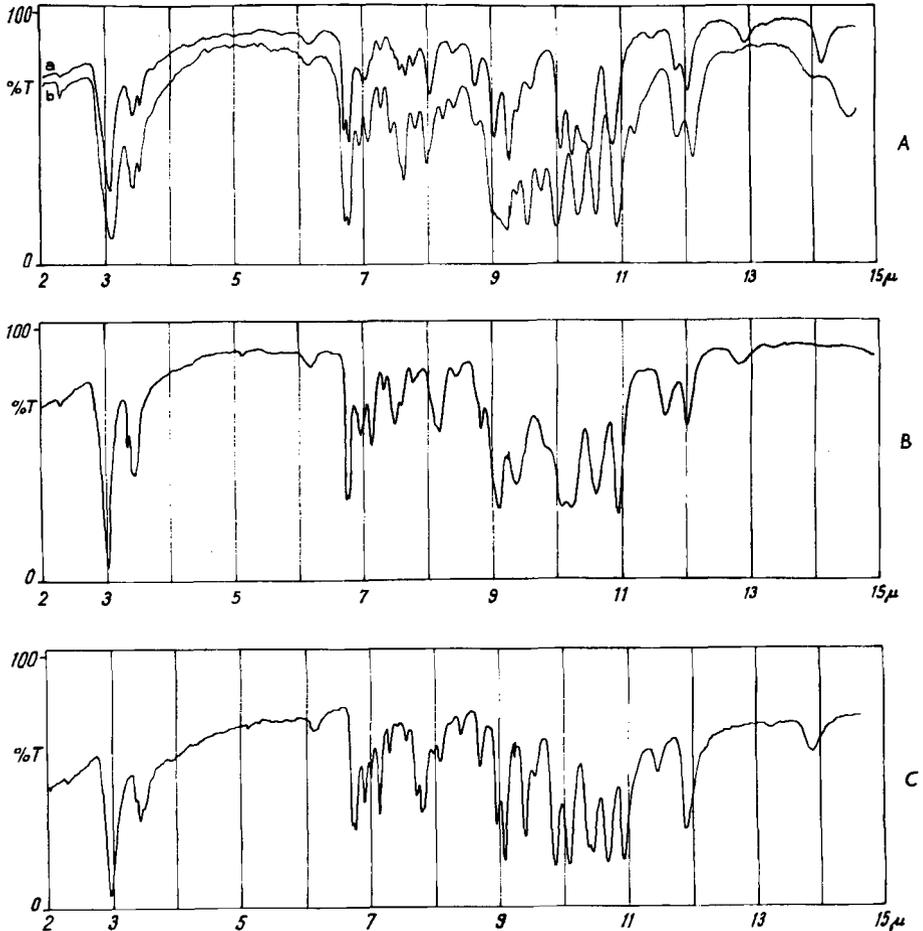


Fig. 5. IR.-Absorptionsspektren

- Aa *trans*-Methochlorid XIII (X = Cl) in KBr
 Ab *cis*-Methochlorid XIV (X = Cl) in KBr
 B *trans*-Methoiodid XIII (X = J) in KBr
 C *cis*-Methoiodid XIV (X = J) in KBr

¹⁵) Helv. 40, 895 (1957); Experientia 14, 356 (1958).

Tabelle 2. *Pharmakologische Eigenschaften*

	Frosch ^{a)} isoliertes Herz 1/4 Lähmung	Katze ^{b)}			
		Blutdruck- senkung	Atmungs- ver- stärkung	Nickhaut- kontrak- tion	Muskel- lähmung
<i>d,l</i> -Muscarinjodid	0,032	0,01	0,05	1,2	>10000
<i>d,l-trans</i> -Desmethylnuscarin- jodid (XIII)	30	1,0	20,0	100,0	>10000
<i>d,l-cis</i> -Desmethylnuscarin- jodid (XIV)	400	7,0	200,0	800,0	2000
<i>d,l</i> -Muscaronjodid	0,01	0,0015	0,03	0,2	40
<i>d,l</i> -Desmethylnuscaronjodid (X)	8,0	0,06	20,0	30,0	30

a) Dosen in γ pro ml Perfusionsflüssigkeit b) Dosen in γ pro kg Gewicht.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass das Fehlen der Methylgruppe am Tetrahydrofuran-Ring sich in einer starken Schwächung der physiologischen Wirkungsstärke auswirkt, ohne aber den cholinergischen Wirkungscharakter dieser Verbindungen zu verändern.

C. Die *Basenstärken* (siehe Tab. 3) der stereoisomeren Normuscarine und Desmethyl-normuscarine wurden in 80-proz. Methylcellosolve nach der Technik von SIMON¹⁶⁾ bestimmt. Die verwendeten Präparate stammen einerseits von chromatographisch gereinigten Norbasen (chrom.), und andererseits von den durch Pyrolyse aus den reinen Methochloriden gewonnenen Norbasen (Pyr.). Die angegebenen Zahlen stellen Mittelwerte je zweier Messungen dar.

Daraus ergibt sich, dass die stereoisomeren Norbasen nur unbedeutende pK-Unterschiede aufweisen. Somit spiegeln sich die früher gefundenen beträchtlichen Unterschiede in den Siedepunkten und Infrarotspektren sowie im adsorptionschromatographischen und gaschromatographischen¹⁷⁾ Verhalten entgegen unseren Erwartungen nicht in ihrer Basizität.

Wir danken der *Jubiläumsspende für die Universität Zürich* für die Unterstützung dieser Arbeit, Herrn Dr. W. SIMON, ETH. Zürich, für die Aufnahme der pK-Werte sowie Herrn H. FROHOFER für Analysen und Infrarotspektren.

Experimenteller Teil

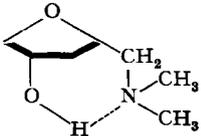
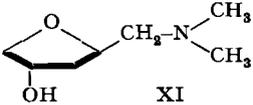
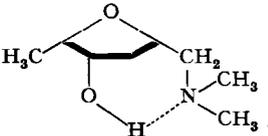
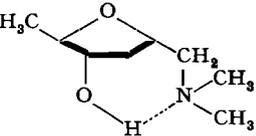
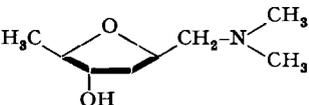
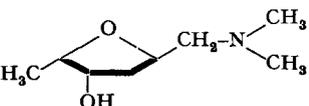
2-Formyl-furan-4-carbonsäure-methylester. 10 g Furan- β -carbonsäure-methylester wurden zu einem eiskalten Gemisch aus 8 ml Dimethylformamid und 9 ml Phosphoroxychlorid gegeben¹⁸⁾. Man belies unter Rühren 10 Min. im Eisbad. Dann wurde der Ansatz im Phosphorsäurebad rasch auf 128° Badtemperatur erhitzt, worauf die exotherme Formylierungsreaktion eintrat. Der Brenner wurde sogleich nach Erreichen der genannten Temperatur entfernt. Nach dem Abklingen der Reaktion hielt man die Badtemperatur noch eine Std. auf 130°. Dann wurde der dunkelbraun gewordene Ansatz gekühlt und auf Eis gegossen. Nach dem Abstumpfen der Säure mit Soda bis pH 6–8 extrahierte man achtmal mit Äther. Die vereinigten Extrakte wurden mit Sole gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde im Kugelrohr destilliert. Die Fraktion mit Sdp. bis 115°/12 Torr bestand zur Hauptsache aus unverändertem Methylester. Sie wurde jeweils für neue Formylierungen eingesetzt. Die Hauptfraktion mit

¹⁶⁾ W. SIMON, *Helv.* **41**, 1835 (1958).

¹⁷⁾ Unveröffentlichte Untersuchungen von C.H.E.

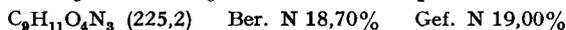
¹⁸⁾ Vgl. V. J. TRAYNELIS, J. J. MISKEL & J. R. SOWA, *J. org. Chemistry* **22**, 1269 (1957).

Tabelle 3. Basenstärken

Norbase	pK _{MCS} *	Herkunft
 XII	7,98 7,91	chrom. Pyr.
 XI	7,89 7,85	chrom. Pyr.
	7,90 7,91	chrom. Pyr.
	7,95 7,97	chrom. Pyr.
	7,85 7,81	Pyr. natürl. Pyr. synth. d, l
	8,00 8,01	Pyr.

Sdp. 115–150°/12 Torr, Kugelrohr, erstarrte kristallin. Sie wurde aus Methanol oder aus Äther bei tiefer Temperatur umkristallisiert. Ausbeute 40% (bezogen auf eingesetzten Ester). Die mehrfach aus Äther umkristallisierte Analysenprobe schmolz nach der Vakuumsublimation bei 90–91° und wies ein λ_{\max} bei 265 μ mit $\epsilon = 10240$ auf (gemessen in Äthanol). Der 2-Acetyl-furan-4-carbonsäure-methylester hat vergleichsweise Smp. 88,5–89° und λ_{\max} 263 μ ($\epsilon = 13240$) in Äthanol¹⁹).

Der 2-Formyl-furan-4-carbonsäure-äthylester liess sich auf gleiche Weise wie der Methylester herstellen. Bei Zimmertemperatur flüssig. Semicarbazon: Smp. 200–201°.



2-Dimethylaminomethyl-furan-4-carbonsäure-methylester. 23,7 g kristallisierter 2-Formyl-furan-4-carbonsäure-methylester wurden in 250 ml Äthanol gelöst und zu 10 g aushydrisiertem LINDLAR-Katalysator gegeben. Nach Zufügen von 30 ml alkoholischer 33-proz. Dimethylaminlösung wurde bis zu einem Wasserstoffverbrauch von 1 Mol. H_2 hydriert (Vibrator). Hierauf filtrierte man vom Katalysator ab, dampfte die alkoholische Lösung im Vakuum zur Trockne und nahm den Rückstand in verdünnter Salzsäure auf. Die Neutralstoffe wurden durch Ätherextraktion entfernt.

¹⁹) Helv. 40, 891 (1957).

Dann kühlte man die salzsaure Lösung mit Eis, brachte sie mit kalter, gesättigter Sodalösung auf pH 9 und extrahierte die Basen mit Äther erschöpfend. Nach dem Trocknen der Auszüge über $MgSO_4$ und Verdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand im Kugelrohr destilliert: Sdp. 100–125°/13 Torr. Farbloses Öl. Ausbeute 12,2 g (44%).

Pikrat: Smp. 170–170,5° (aus Äthanol).

$C_{15}H_{16}O_{10}N_4$ (412,31) Ber. C 43,70 H 3,91 N 13,60% Gef. C 43,73 H 4,02 N 13,78%

2,3 (5^o)-Dicarbäthoxy-tetrahydro-furan-4-on (II). In einem Vierhalskolben von 1 l, versehen mit HERSHBERG-Rührer, Tropftrichter, Rückflusskühler und Gaseinleitrohr, wurden 20 g Natriumpulver in 200 ml Äther suspendiert. Unter Rühren und Eis-Kochsalz-Kühlung liess man 104 g Glykolsäure-äthylester, gelöst in 100 ml Äther, im Verlauf von 45 Min. eintropfen. Das gelbe Natriumsalz schied sich rasch ab. Nach weiterem Rühren (30 Min.) wurden 86 g Maleinsäure-diäthylester rasch eingetropft. Nach zweistündigem Rühren bei Zimmertemperatur entstand eine braune, homogene Flüssigkeit, welche anschliessend noch 4–5 Std. unter Rückfluss gekocht wurde. Nach Stehen über Nacht zersetzte man eventuell noch vorhandenes metallisches Natrium durch Zugabe von 20 ml Äthanol. Hierauf wurde der Reaktionsansatz unter Rühren auf Eis gegossen. Mit konzentrierter Phosphorsäure säuerte man bis pH 5–6 an und extrahierte nach dem Sättigen mit Kochsalz gründlich mit Äther. Die vereinigten Extrakte wurden mit Solc gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wurde zur Reinigung in nicht zu grossen Portionen im Kugelrohr im Hochvakuum destilliert. Dabei wurde der Vorlauf von Glykolester abgetrennt und die Fraktion mit Siedebereich 80–130°/0,001 Torr aufgefangen. Die Destillationsrückstände waren beträchtlich. Ausbeute an einfach destilliertem Produkt 35 g (30%, bezogen auf Maleinester). Die Analysenprobe wurde redestilliert. Siedebereich 95–105°/0,005 Torr, Kugelrohr. – IR.-Spektrum s. Fig. 1, Kurve A.

$C_{13}H_{14}O_6$ (230,21) Ber. C 52,18 H 6,13 OC_2H_5 39,14% Gef. C 52,38 H 6,34 OC_2H_5 38,51%

4-Keto-tetrahydro-furan-2-carbonsäure-methylester (V). 35 g β -Ketoester II wurden mit 140 ml 10-proz. Schwefelsäure bei einer Badtemperatur von 120° solange unter Rückfluss erhitzt, bis ein Äqu. CO_2 abgespalten war. Dauer meist 90 bis 100 Min. Die nach dem Abkühlen gelbliche und leicht trübe Lösung wurde mit Kochsalz gesättigt und mit Äther sehr oft ausgezogen (etwa zwanzigmal). Ausbeute an roher Carbonsäure IV 14,7 g (75%). Sie wurde in ätherischer Lösung mit einem Überschuss an Diazomethanlösung versetzt und der Methylester nach 30 Min. durch Destillation isoliert. Ausbeute 13,56 g einfach destillierter Ester (Kugelrohr, Siedebereich 90–130° [Badtemperatur]/12 Torr). Den reinen Ketoester haben wir durch Fraktionierung in der Drehbandkolonne von BÜCHI, System ABEGG²⁰), gewonnen. Aus 30,2 g vordestilliertem Methylester wurden bei einem Rücklaufverhältnis von 6:1 21,3 g Ester vom Sdp. 118–119°/15 Torr erhalten. IR.-Spektrum s. Fig. 1, Kurve B.

$C_8H_8O_4$ (144,12) Ber. C 50,00 H 5,60 OCH_3 21,54% Gef. C 50,58 H 5,94 OCH_3 21,31%

Dinitrophenylhydrazon: Smp. 113–114,5° (aus Methanol).

$C_{12}H_{12}O_7N_4$ (324,25) Ber. C 44,50 H 3,73 N 17,30% Gef. C 45,05 H 4,11 N 17,58%

Äthylenketal VI. 10,3 g 2-Carbomethoxy-tetrahydro-furan-4-on wurden mit 4,3 g Äthylen-glykol und 100 ml Benzol unter Zusatz von 50 mg wasserfreier p-Toluolsulfonsäure so lange am Wasserabscheider gekocht, bis kein Wasser mehr überging. Gemessen wurden 1,6 ml Wasser, statt wie berechnet 1,3 ml. Die Reaktionslösung wurde hierauf gekühlt, mit 100 ml Äther verdünnt und dann mit Hydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen über $MgSO_4$ wurden 8,6 g Ketal vom Siedebereich 70–80°/0,001 Torr (Kugelrohr) erhalten. Hygroskopisches Öl.

$C_8H_{12}O_5$ (188,17) Ber. C 51,05 H 6,44% Gef. C 52,05 H 6,42%

Dimethylamid VII. 4 g Ketal VI wurden mit 20 ml 33-proz. äthanolischer Dimethylaminlösung im Bombenrohr 18 Std. auf 65–70° erwärmt. Das gebildete Amid wurde aus der Reaktionslösung durch Kugelrohrdestillation isoliert. Ausbeute 2,3 g, Siedebereich 120–130°/0,001 Torr. In den Vorläufen befand sich unverändertes Ketal. Eine nicht unbeträchtliche Menge der eingesetzten Substanz verharzte.

$C_8H_{15}O_4N$ (201,22) Ber. N 6,97% Gef. N 6,94%

²⁰) Glasapparatefabrik W. BÜCHI, Flawil/SG (Schweiz); System Dr. H. ABEGG. Wir sind der Fa. J. R. GEIGY A.G., Basel für die Ermöglichung der Anschaffung dieser Apparatur zu grossem Dank verpflichtet.

Ketalamin VIII. Zu 48 ml ätherischer LiAlH_4 -Lösung, die pro ml 35 mg LiAlH_4 enthielt, wurden bei 0° und unter gutem Rühren 4,4 g Ketalamid VII, gelöst in 30 ml Äther und 30 ml Tetrahydro-furan, getropft. Hierauf kochte man 3 Std. unter kräftigem Rückfluss (Badtemperatur 80°) und liess dann über Nacht stehen. Am anderen Morgen wurde durch aufeinanderfolgende Zugabe von 10 ml Essigester und 6 ml 70-proz. Methanol zersetzt und das Ketalamin durch Filtration der Lösung und Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen. Sdp. der Base 45–50°/0,001 Torr. Ausbeute 82%. Hygroskopische, farblose Flüssigkeit.

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}$ (187,23) Ber. C 57,74 H 9,16 N 7,49% Gef. C 57,33 H 9,22 N 7,45%

2-Dimethylaminomethyl-tetrahydro-furan-4-on (IX). 1,87 g Ketalamin VIII wurden mit 20 ml 1-n. Schwefelsäure 90 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen extrahierte man Neutralstoffe mit Methylenchlorid. Dann wurde mit eiskalter Natronlauge auf pH 10 gebracht und die Base erschöpfend mit Methylenchlorid extrahiert. Die mit Sole gewaschenen und mit MgSO_4 getrockneten Auszüge hinterliessen beim Eindampfen das rohe Aminoketon IX. Siedebereich im Kugelrohr 85–95°/11 Torr. Ausbeute 66%. IR.-Spektrum s. Fig. 1, Kurve C.

$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ (143,18) Ber. N 9,79% Gef. N 9,66%

Pikrat von IX. Smp. 110–111° (aus Methanol).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_9\text{N}_4$ (372,3) Ber. N 15,05% Gef. N 14,68%

Das *Methojodid X* wurde aus Äthanol und Methanol-Isopropanol umkristallisiert. Nach Trocknen bei 90°/0,01 Torr. Smp. 154–154,5°. IR.-Spektrum s. Fig. 1, Kurve D.

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2\text{NJ}$ Ber. C 33,70 H 5,66 N 4,92 J 44,51%
(285,13) Gef. „ 33,70; 33,80 „ 5,87; 5,93 „ 4,84 „ 44,74%

cis- und trans-2-Dimethylaminomethyl-tetrahydro-furanol-(4) (XII bzw. XI). – a) *Mit Kaliumborhydrid:* 0,868 g Keton IX wurden in 15 ml Methanol gelöst und mit einer Lösung von 0,36 g KBH_4 in 15 ml Wasser versetzt. Nach 45 Min. Stehen in Eis wurde mit 2-n. HCl angesäuert und nach kurzem Erwärmen der Lösung auf 60° das Methanol im Vakuum abgesaugt. Dann extrahierte man die saure Lösung mit Äther, stellte sie mit kalter 20-proz. NaOH auf pH 14 und zog erschöpfend mit Methylenchlorid aus. Nach der üblichen Behandlung wurden erhalten (Kugelrohr): 577 mg angereicherte *cis*-Base vom Siedebereich 90–100°/11 Torr und 35 mg angereicherte *trans*-Norbase vom Siedebereich 120–140°/11 Torr.

Chromatographische Auftrennung I (Fig. 2). 483 mg durch Destillation angereicherte *cis*-Base wurden an 50 g Aluminiumoxyd WOELM, neutral, desaktiviert mit 5% Wasser, chromatographiert:

Fractionen	1–29 mit je	50 ml Benzol	76 mg
	30–34 mit je	50 ml Benzol mit 0,5% Methanol	126 mg <i>cis</i>
	35–37 mit je	50 ml Benzol mit 1 % Methanol	163 mg <i>cis</i>
	38–39 mit je	50 ml Benzol mit 2,5% Methanol	3 mg
	40–41 mit je	50 ml Benzol mit 5% Methanol	1,5 mg
	42 mit je	100 ml Benzol mit 10% Methanol	27 mg <i>trans</i>
	43 mit je	500 ml Benzol mit 20 % Methanol	12 mg <i>trans</i>
	44 mit je	500 ml Methanol	0,5 mg

Die Fractionen 32–37 der *cis*-Base XII wurden zusammengenommen und im Kugelrohr destilliert. Sdp. 95–100°/20 Torr. IR.-Spektrum s. Fig. 4, Kurve A. OH-Absorption bei 3150 cm^{-1} .

$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$ (145,2) Ber. C 57,90 H 10,41 N 9,65% Gef. C 58,21 H 10,66 N 9,80%

cis-Methojodid XIV, X = J. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Alkohol-Äther Smp. 119,5–120,5°. Kaum hygroskopisch. IR.-Spektrum s. Fig. 5, Kurve C.

$\text{C}_8\text{H}_{18}\text{O}_2\text{NJ}$ Ber. C 33,47 H 6,32 N 4,88 J 44,21%
(287,15) Gef. „ 33,54 „ 6,39 „ 4,67 „ 44,12%

cis-Methochlorid XIV, X = Cl. Aus dem Methojodid mit Silberchlorid-Suspension hergestellt. Aus Isopropanol-Äther, Smp. 162,5–163°. Sehr hygroskopisch. IR.-Spektrum s. Fig. 5, Kurve Ab.

cis-Tetrachloroaurat XIV, X = AuCl₄. Aus dem Methochlorid mit 20-proz. HAuCl_4 -Lösung in 0,1-n. HCl hergestellt. Aus Wasser Smp. 115,5–116°.

$\text{C}_8\text{H}_{18}\text{O}_2\text{NCl}_4\text{Au}$ (499,26) Ber. C 19,29 H 3,64 Au 39,60% Gef. C 19,34 H 3,72 Au 39,81%

b) *Reduktion des Keto-methochlorides X mit KBH₄.* 154 mg Methojodid wurden mittels Silberchlorid-Suspension ins Chlorid übergeführt und dieses wie unter a) mit 37 mg KBH_4 reduziert. Nach dem Ansäuern mit verd. HCl wurde die Lösung zur Trockne verdampft (Vak.) und

dann der Rückstand mit abs. Äthanol extrahiert. Der alkohollösliche Anteil wurde im Kugelrohr bei 200–240°/0,001 Torr pyrolysiert. Die erhaltenen Norbasen bestanden aus ca. 65-proz. *cis*- und ca. 35-proz. *trans*-Alkohol.

c) *LiAlH₄-Reduktion von IX*. 0,877 g Keton IX in 50 ml Äther wurden bei 0° mit 15 ml ätherischer *LiAlH₄*-Lösung (30 mg *LiAlH₄*/ml) versetzt. Nach 30 Min. Stehen in Eis zerlegten wir mit 5 ml Essigester und 5 ml 70-proz. Methanol und filtrierten durch eine Schicht Hyflo-Cel. Die Norbasen wurden aus dem Filtrat nach dem Verdampfen des Lösungsmittels durch Kugelrohrdestillation gewonnen: 1. Fraktion 40–60°/0,001 Torr, 574 mg (angereicherter *cis*-Alkohol); 2. Fraktion 70–90°/0,001 Torr, 100 mg (angereicherter *trans*-Alkohol).

Chromatographische Auftrennung II (Fig. 3). 378 mg angereicherte *trans*-Base wurden an 40 g Aluminiumoxyd WöELM neutral, desaktiviert mit 2 g Wasser, chromatographiert.

Fraktionen 1–2 mit je 150 ml Benzol	14 mg
3–5 mit je 75 ml Benzol + 0,5% Methanol	6,4 mg
6–8 mit je 100 ml Benzol + 1 % Methanol	136 mg <i>cis</i>
9–11 mit je 70 ml Benzol + 2,5% Methanol	208 mg <i>trans</i>
12–13 mit je 125 ml Benzol + 5 % Methanol	26 mg
14 mit 230 ml Benzol + 10 % Methanol	13 mg

Die Fraktionen 9–11 der *trans*-Base XI wurden vereinigt und destilliert. Ausbeute 208 mg reiner *trans*-Alkohol, Sdp. 60–70°/0,001 Torr, Kugelrohr. IR.-Spektrum s. Fig. 4, Kurve B. OH-Bande bei 3356 cm⁻¹.

$C_7H_{15}O_2N$	Ber. C 57,90	H 10,41	N 9,65	%
(145,2)	Gef. „ 57,78;	57,58	„ 10,71; 10,51	„ 8,97; 9,61%

trans-Methojodid XIII, X = J. Aus Äthanol-Äther glänzende Schuppen; Smp. 119,5–120°, Misch-Smp. mit dem *cis*-Methojodid 107°. IR.-Spektrum s. Fig. 5, Kurve B.

$C_8H_{18}O_2NJ$ (287,15)	Ber. C 33,47	H 6,32	N 4,88%	Gef. C 33,43	H 6,40	N 4,40%
---------------------------	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

trans-Methochlorid XIII, X = Cl. Mittels Silberchlorid-Suspension aus dem Methojodid hergestellt. Aus Isopropanol-Äther Smp. 159–160°. Sehr hygroskopisch. IR.-Spektrum s. Fig. 5, Kurve Aa.

trans-Tetrachloraurat XIII, X = *AuCl₄*. Aus Wasser, Smp. 126,5–127,5°

$C_8H_{18}O_2NCl_4Au$ (499,26)	Ber. C 19,29	H 3,64	Au 39,60%	Gef. C 19,58	H 3,78	Au 39,92%
--------------------------------	--------------	--------	-----------	--------------	--------	-----------

Die *Rf*-Werte der quaternären Jodide wurden an WHATMAN-Papier Nr. 1 nach der absteigenden Methode bestimmt. Aufgetragene Menge je 25 γ .

	Lösungsmittel 14	Lösungsmittel 16
X (X = J)	0,31	0,16
Muscarinjodid.	0,40	—
XIII (X = J).	0,33	0,19
XIV (X = J).	0,34	0,20
Lösungsmittel 14: sek. Butanol 15-Äthanol abs. 5-Eisessig 1-Wasser 5.		
Lösungsmittel 16: sek. Butanol 15-Äthanol 95% 5-NH ₃ verd. 5 (1:9).		

Zusammenfassung

Furan-4-carbonester lassen sich mit Dimethylformamid und Phosphoroxychlorid in Stellung 2 formylieren. Die reduktive Aminierung der Aldehydgruppe gelingt katalytisch mittels LINDLAR-Katalysator ohne überwiegenden EMDE-Abbau.

Ausgehend von Glykolester und Maleinester wird über die 4-Keto-tetrahydrofuran-2-carbonsäure das 4-Keto-tetrahydro-furfuryl-(2)-dimethylamin (IX) hergestellt. Reduktion seiner Ketogruppe mit verschiedenen Reduktionsmitteln führt überwiegend zum *cis*-Alkohol XII. Die Trennung der isomeren Alkohole kann mittels Chromatographie an Aluminiumoxyd erreicht werden. Verschiedene quaternäre

Salze des Ketoamins IX und der stereoisomeren Alkohole XI (*cis*) und XII (*trans*) sowie ihre pharmakologischen Eigenschaften werden beschrieben.

Die Infrarotspektren einer Anzahl von 4-Keto-tetrahydro-furan-Verbindungen werden mitgeteilt.

Die Basenstärken aller dieser isomeren Normuscarine zeigen in Methylcellosolve-Wasser (4:1) ungeachtet des sterischen Baues eine weitgehende Gleichförmigkeit.

Zürich, Chemisches Institut der Universität

124. Notiz über weitere Vorkommen von Muscarin

12. Mitteilung über Muscarin¹⁾

von C. H. Eugster und G. Müller²⁾

Herrn Prof. Dr. P. KARRER zum 70. Geburtstag gewidmet

(10. IV. 59)

In der 2. Mitteilung dieser Reihe³⁾ gaben wir eine Zusammenstellung der Pilzarten, in denen auf Grund pharmakologischer Resultate das Vorkommen von Muscarin *vermutet* wird. Später isolierten wir dieses Alkaloid in beträchtlicher Menge im ziegelroten Risspilz (*Inocybe patouillardii* (BRES.))⁴⁾.

Im vergangenen Sommer gelangten wir nun in den Besitz weiterer giftverdächtiger *Inocybe*-Arten, nämlich *I. fastigiata* (FR. EX SCH.) QUÉL., *I. umbrina* (BRES.) und *I. bongardi* (WEINM.) QUÉL. Wir haben auch diese Arten hinsichtlich eines eventuellen Muscaringehaltes geprüft. Im Frischpilz fanden wir folgende Muscaringehalte (zum Vergleich: *Amanita muscaria*, 0,0002%⁵⁾): *I. patouillardii* 0,037%; *I. fastigiata* 0,01%; *I. umbrina* 0,003%; in *I. bongardi* konnte kein Muscarinchlorid festgestellt werden.

Daraus ergibt sich, dass diese Arten, mit Ausnahme von *I. bongardi*, mit Recht zu den muscarinhaltigen Pilzen gestellt werden, dass aber die in der mykologischen Literatur zu findenden Schätzungen der Giftmenge viel zu hoch sind.

Eine Untersuchung von getrockneten *mexikanischen Fliegenpilzen* ergab ebenfalls Muscarin in ähnlicher Menge wie in europäischen Arten.

Hingegen zeigte die *rote Huthaut* einheimischer Fliegenpilze, die für eine andere Untersuchung abgezogen worden war, einen gegenüber dem Gesamtpilz deutlich erhöhten Gehalt an Muscarin (ca. 50% mehr).

Somit finden alte Annahmen über die Anreicherung des Pilzgiftes in der Huthaut und die deshalb empfohlene Vorsichtsmassnahme des Enthütens ihre nachträgliche Bestätigung – wenigstens in bezug auf das Muscarin.

Wir danken Herrn PD Dr. E. SCHLITTLER, Botanischer Garten der Universität Zürich, für die Überprüfung der botanischen Bestimmungen, Herrn GASTÓN GUZMÁN, Huerta, Mexiko, für die Sammlung der mexikanischen Pilze, und der Firma J. R. GEIGY AG. für deren Vermittlung sowie für die Unterstützung dieser Arbeit.

¹⁾ 11. Mitteilung, G. ZWICKY, P. G. WASER & C. H. EUGSTER, Helv. **42**, 1177 (1959).

²⁾ Diplomarbeit Univ. Zürich und Bonn, 1958.

³⁾ C. H. EUGSTER, Helv. **39**, 1002 (1956).

⁴⁾ C. H. EUGSTER, Helv. **40**, 886 (1957).

⁵⁾ Mittelwert der Ausbeuten aus den Ernten 1953, 1954 und 1955.