

125. Über die beiden isomeren 4,5-Dehydro-muscarine

13. Mitteilung über Muscarin¹⁾

von R. Denss, E. Girod, F. Häfliger und C. H. Eugster

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

(10. IV. 59)

In der 6., 7. und 8. Mitteilung dieser Reihe²⁾ haben wir die Reduktion des 2-Methyl-5-dimethylaminomethyl-2,3-dihydrofuran-3-ons (I) mit Kaliumborhydrid zu Gemischen der vier stereoisomeren Normuscarine und die chromatographische Auftrennung dieser Gemische beschrieben. Inzwischen ist es uns gelungen, nach einem etwas abgeänderten Verfahren³⁾, das bessere Ausbeuten und Reduktionsgemische von etwas anderer Zusammensetzung liefert, zwei weitere Verbindungen zu isolieren, die, wie im folgenden gezeigt wird, die beiden bisher unbekanntenen *cis*- und *trans*-4,5-Dehydro-normuscarine II und III darstellen.

Bei der chromatographischen Trennung des Reduktionsgemisches an Aluminiumoxyd werden zwischen allo-Normuscarin und Normuscarin Fraktionen eluiert, deren IR.-Spektren starke Doppelbindungsbanden (bei ca. 1660 cm⁻¹) aufweisen. Durch sorgfältige Fraktionierung konnten daraus die beiden tertiären Basen II und III isoliert werden, die bei der Umsetzung mit Methyljodid in Aceton 2 isomere quaternäre Jodide lieferten. Die Mikroanalysen der beiden Präparate zeigten die geforderten Werte, und die IR.-Spektren sowohl der tertiären Basen als auch der quaternären Jodide waren mit den angenommenen Strukturen gut verträglich, jedoch untereinander verschieden. Im Gemisch zeigten die beiden Methojodide eine Schmelzpunktsdepression von ca. 20°.

Der Konstitutionsbeweis gelang durch Hydrierung der beiden 4,5-Dehydro-normuscarine zu den entsprechenden gesättigten Normuscarinen. Dabei könnte aus *cis*-4,5-Dehydro-normuscarin *epi*- und *epiallo*-Normuscarin, aus *trans*-4,5-Dehydro-normuscarin Normuscarin und allo-Normuscarin entstehen. Die Hydrierungen wurden mit RANEY-Nickel-Katalysator in wässriger Lösung unter 4 Atm. Druck ausgeführt und die Reduktionsprodukte IR.-spektroskopisch untersucht. Dabei ergaben sich die folgenden Resultate:

1. Das bei der chromatographischen Trennung zuerst aus der Säule eluierte Dehydro-normuscarin lieferte bei der Hydrierung zur Hauptsache *epi*-Normuscarin. Die Dehydroverbindung besitzt daher die Struktur des *cis*-4,5-Dehydro-normuscarins (II).

2. Die etwas schwerer eluierbare ungesättigte Base ergab ein Hydrierungsgemisch, das hauptsächlich Normuscarin und anscheinend etwas allo-Normuscarin enthielt. Es kommt ihr also die Struktur des *trans*-Dehydro-normuscarins (III) zu.

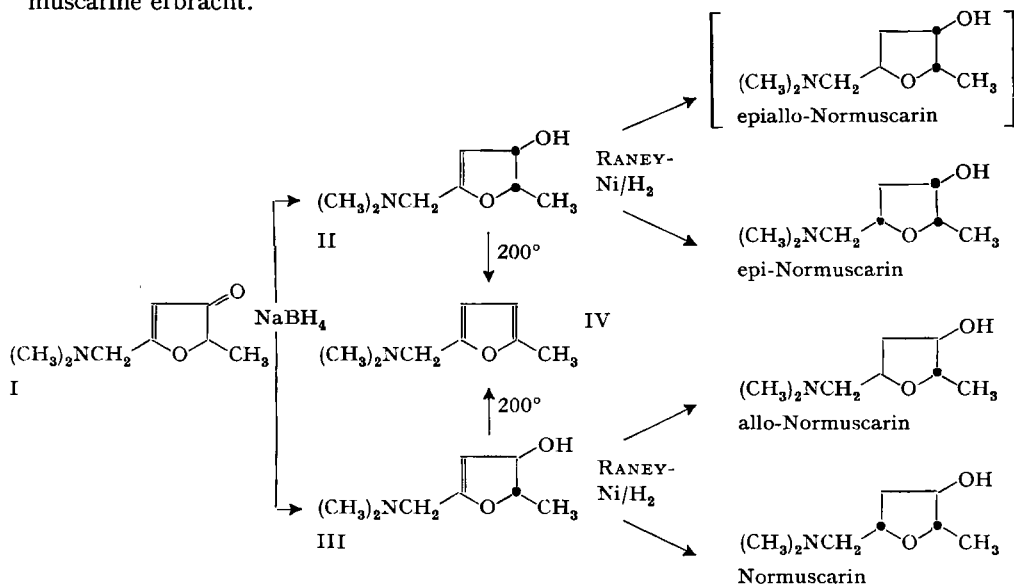
¹⁾ 12. Mitt. Helv. **42**, 1189 (1959).

²⁾ C. H. EUGSTER, F. HÄFLIGER, R. DENSS & E. GIROD, Helv. **40**, 2462 (1957); **41**, 205, 583 (1958).

³⁾ Vgl. experimentellen Teil dieser Arbeit.

Es ist bemerkenswert, dass nach unsern Befunden die katalytische Hydrierung beider Isomeren weitgehend einheitlich verläuft, wobei jeweils das H-Atom bevorzugt von der der Methylgruppe abgekehrten Seite der Ringebene in die 5-Stellung eintritt.

Beim kurzen Erhitzen der beiden 4,5-Dehydro-normuscarine auf 200° gehen beide unter Wasserabspaltung in das bekannte 2-Methyl-5-dimethylaminomethyl-furan (IV)⁴ über. Damit ist ein zusätzlicher Beweis für das C-Gerüst der 4,5-Dehydro-muscarine erbracht.



Über die pharmakologischen Eigenschaften der *cis*- und *trans*-4,5-Dehydro-muscarine wird an anderer Stelle berichtet werden.

Für die Mithilfe bei dieser Arbeit danken wir Herrn Dr. H. WAGNER (Mikroanalysen), Herrn Dr. H. URWYLER und Herrn R. BADER (Hydrierungen) sowie Herrn K. O. ALT (IR.-Spektrn).

Experimentelles. – Die Smp. sind im evakuierten Röhrchen bestimmt und nicht korrigiert.

Reduktion des Dihydro-furanons I mit NaBH₄.³ Zu einer Lösung von 40 g NaBH₄ in 300 ml Wasser wurden bei 40° innert 2 Std. unter Rühren 40 g Dihydro-furanon I, gelöst in 100 ml Wasser, unter N₂-Atmosphäre getropft. Anschliessend wurde noch 30 Min. bei 40° weitergerührt, hierauf das Gemisch abgekühlt und die klare Lösung über Nacht in einem KUTSCHER-STEUEDEL-Apparat mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen des Äthers mit Pottasche und Verdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Sdp. 54–75°/0,004 Torr. Ausbeute 29,5 g.

Chromatographische Trennung der Norbasen. 29,5 g des Norbasen-Gemisches wurden an einer Säule aus 3,50 kg Aluminiumoxyd (WOELM, neutral, Akt. I, mit 10 Gew.-Proz. Wasser entaktiviert) chromatographiert. Die Säule behandelten wir je 24 Std. lang zuerst mit Benzol, dann mit Benzol-Äther 9:1, Benzol-Äther 8:2, hierauf mit reinem Äther und schliesslich mit Äther-Methanol 9:1. Bei einer Durchlaufgeschwindigkeit von ca. 150 ml pro Std. und Fraktionen von je 900 Tropfen wurden nacheinander eluiert: epi-Normuscarin, allo-Normuscarin, *cis*-4,5-Dehydro-normuscarin, *trans*-4,5-Dehydro-normuscarin, Normuscarin und epi-allo-Normuscarin. Im Gegensatz zu den Normuscarin-Isomeren waren die ungesättigten Basen noch nicht befriedigend voneinander getrennt. Sie wurden deshalb vereinigt und nochmals in analoger Weise an 800 g entaktiviertem Aluminiumoxyd chromatographiert. Benzol-Äther 9:1 eluierte 1,448 g *cis*-4,5-Dehydro-normuscarin, und Äther, nach einer Mischfraktion, 900 mg *trans*-4,5-Dehydro-normus-

⁴) R. F. HOLDREN & R. M. HIXON, J. Amer. chem. Soc. **68**, 1198 (1946).

carin. Wie früher²⁾ wurde die qualitative Zusammensetzung der einzelnen Fraktionen IR.-spektrographisch ermittelt.

cis-4,5-Dehydro-muscarinjodid. Die Norbase destilliert bei 90–100°/0,001 Torr (Kugelrohr, Badtemperatur). Farbloses, sehr hygroskopisches Öl. – Das IR.-Spektrum (in ca. 5-proz. CCl₄-Lösung) zeigt eine starke C=C-Valenzschwingung bei 6,03 μ (1658 cm⁻¹). Zur Unterscheidung von der *trans*-Verbindung eignet sich besonders das Maximum bei 10,30 μ .

C₈H₁₅O₂N Ber. C 61,12 H 9,62 N 8,91% Gef. C 60,88 H 9,88 N 9,00%

Das auf übliche Weise erhaltene Methojodid schmolz nach Kristallisation aus Methanol-Aceton bei 146–147°. – IR.-Spektrum (in KBr): 2,99 μ (s, 3343 cm⁻¹, OH), 6,06 μ (m-s, 1650 cm⁻¹, C=C). Starke Banden, die im *trans*-Isomeren nicht an gleicher Stelle auftreten, liegen bei 10,29, 8,51, 9,49, 12,40 und 7,83 μ .

C₉H₁₈O₂NJ Ber. C 36,13 H 6,06 N 4,68% Gef. C 36,25 H 6,13 N 4,68%

trans-4,5-Dehydro-muscarinjodid. Die Norbase wird als farbloses, hygroskopisches Öl vom Sdp. 90–100°/0,001 Torr (Kugelrohr, Badtemperatur) erhalten. – Das IR.-Spektrum (in ca. 5-proz. CCl₄-Lösung) zeigt eine starke C=C-Valenzschwingung bei 6,02 μ (1662 cm⁻¹). Zur Unterscheidung von der isomeren Verbindung eignet sich besonders das Maximum bei 12,00 μ .

C₈H₁₅O₂N Ber. C 61,12 H 9,62 N 8,91% Gef. C 60,85 H 9,39 N 8,42%

Methojodid: Smp. 140–141° (aus Methanol-Aceton), Misch-Smp. mit *cis-4,5-Dehydro-muscarinjodid*: 120–125°. – IR.-Spektrum (in KBr): 3,04 μ (s, 3290 cm⁻¹, OH), 6,06 μ (m, 1650 cm⁻¹, C=C). Starke Banden, die im Spektrum des *cis*-Isomeren fehlen, liegen bei 9,86, 8,45, 9,72, 12,00 und 12,65 μ .

C₉H₁₈O₂NJ Ber. C 36,13 H 6,06 N 4,68% Gef. C 36,22 H 6,15 N 4,49%

Katalytische Hydrierung von cis- und trans-4,5-Dehydro-normuscarin. 355 mg *cis-4,5-Dehydro-normuscarin* wurden in 50 ml Wasser gelöst und in Gegenwart von 485 mg RANEY-Nickel unter 4 Atm. Wasserstoffdruck bei Raumtemperatur 15 Std. lang hydriert. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde über Nacht in einem KUTSCHER-STEUDÉL-Apparat mit Äther extrahiert, die Ätherlösung mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl destillierte im Kugelrohr bei 35–45°/0,001 Torr (Badtemperatur). Ausbeute: 283 mg. Nach dem IR.-Spektrum liegt nicht ganz reines *epi*-Normuscarin vor.

C₈H₁₇O₂N Ber. C 60,35 H 10,76% Gef. C 60,46 H 10,67%

214 mg *trans-4,5-Dehydro-normuscarin* wurden in analoger Weise hydriert. Ausbeute 165 mg Öl vom Sdp. 80–85°/0,001 Torr (Kugelrohr, Badtemperatur). Nach dem IR.-Spektrum besteht das Hydrierungsprodukt aus Normuscarin, das anscheinend etwa 10% *allo*-Normuscarin enthält.

C₈H₁₇O₂N Ber. C 60,35 H 10,76% Gef. C 60,28 H 10,71%

Wasserabspaltung aus cis- und trans-4,5-Dehydro-normuscarin. 200 mg *cis-4,5-Dehydro-normuscarin* wurden unter Stickstoff 10 Min. im Kugelrohr auf 200° erhitzt (Luftbadtemperatur). Das Reaktionsprodukt wurde nach Destillation (90–100° Luftbadtemp., 11 Torr) ins Methojodid übergeführt. Smp. 151–152° (aus Aceton).

C₉H₁₆ONJ Ber. C 38,43 H 5,74 N 4,98% Gef. C 38,41 H 5,79 N 5,22%

Mit dem auf anderem Wege⁴⁾ hergestellten Methojodid des 2-Methyl-5-dimethylaminomethylfurans (Smp. 151–152°) trat im Gemisch keine Smp.-Erniedrigung ein und die beiden Verbindungen waren nach den IR.-Spektren identisch.

Dieselbe Verbindung wurde auf gleichem Wege aus *trans-4,5-Dehydro-normuscarin* erhalten. Smp. 150–151° (aus Aceton).

C₉H₁₆ONJ Ber. C 38,43 H 5,74 N 4,98% Gef. C 38,27 H 5,92 N 4,94%

Die Identifizierung erfolgte wieder durch Misch-Smp. und IR.-Spektren.

SUMMARY

The synthesis and isolation of *cis*- and *trans-4,5-Dehydro-muscarine* from 2-Methyl-5-dimethylaminomethyl-2,3-dihydro-furan-3-one is described.

Basel, Wissenschaftliche Laboratorien der J. R. GEIGY AG.
und Zürich, Chemisches Institut der Universität