

ZUSAMMENFASSUNG

Ein Dampfdruckvergleich der Isotopen Distickstoffoxyde $^{14}\text{N}^{14}\text{N}^{16}\text{O}$, $^{15}\text{N}^{14}\text{N}^{16}\text{O}$ und $^{14}\text{N}^{15}\text{N}^{16}\text{O}$ ist von besonderem Interesse, weil die beiden ^{15}N -haltigen Isotopisobaren sich nur durch das Trägheitsmoment, aber nicht durch die Masse unterscheiden. Es wurde zunächst zwischen Schmelz- und Siedepunkt hochprozentiges $^{15}\text{N}^{14}\text{N}^{16}\text{O}$ gemessen, dessen Dampfdruck um den Faktor $(1,00198 \pm 0,00010)$ grösser ist als der des gewöhnlichen N_2O . Folgende Werte wurden für die thermischen Zustandsgrössen der beiden Gase ermittelt:

	N_2O	$^{15}\text{N}^{14}\text{NO}$	Δp bzw. ΔT
Tripelpunktspannung in mm Hg	658,95	660,18	1,23
Schmelztemperatur T_0 °K	182,26	182,32	0,06 ₂ °
Siedetemperatur T_8 °K	184,58	184,61	0,03 ₃ °

Physikalisch-Chemisches Institut der Universität Zürich

142. Über Muscarin

12. Mitteilung¹⁾

Synthese des DL-2-Methyl-muscarons, des DL-2-Methyl-muscarins und des DL-2-Methyl-epimuscarins

von H. Corrodi, K. Steiner, N. Halder und E. Hardegger

(13. V. 61)

Im Zusammenhang mit der Strukturspezifität der physiologischen Wirkung des Muscarins, seiner Stereoisomeren und nahestehender Verbindungen, die von WASER²⁾ eingehend untersucht werden, erschien die Herstellung der in der Überschrift genannten Verbindungen IX, XI, XII wünschenswert. Aus denselben Gründen haben vor kurzem G. ZWICKY, P. G. WASER & C. H. EUGSTER³⁾ sowie T. MATSUMOTO & A. ICHIBARA⁴⁾ die racemischen Stereoisomeren der 2-Desmethylmuscarin-Reihe synthetisiert, wobei die erstgenannten Autoren die von uns ausgearbeiteten Umsetzungen und Reaktionsfolgen mit Erfolg entliehen haben⁵⁾.

Die schon von M. DAVIS & W. BRADLEY⁶⁾ beschriebene Umsetzung von α -Hydroxyisobuttersäure-äthylester (I) mit Maleinsäure-diäthylester (II) zum 2,2-Dimethyl-4,5-dicarboxy-tetrahydrofuran-3-on (III) wurde entsprechend unserer früheren Vorschrift⁵⁾ für die analoge Umsetzung des Milchsäure-äthylesters mit

¹⁾ 11. Mitt.: Helv. 44, 141 (1961).

²⁾ Eine zusammenfassende Arbeit über alle von P. G. WASER geprüften Verbindungen wird demnächst erscheinen.

³⁾ Helv. 42, 1177 (1959).

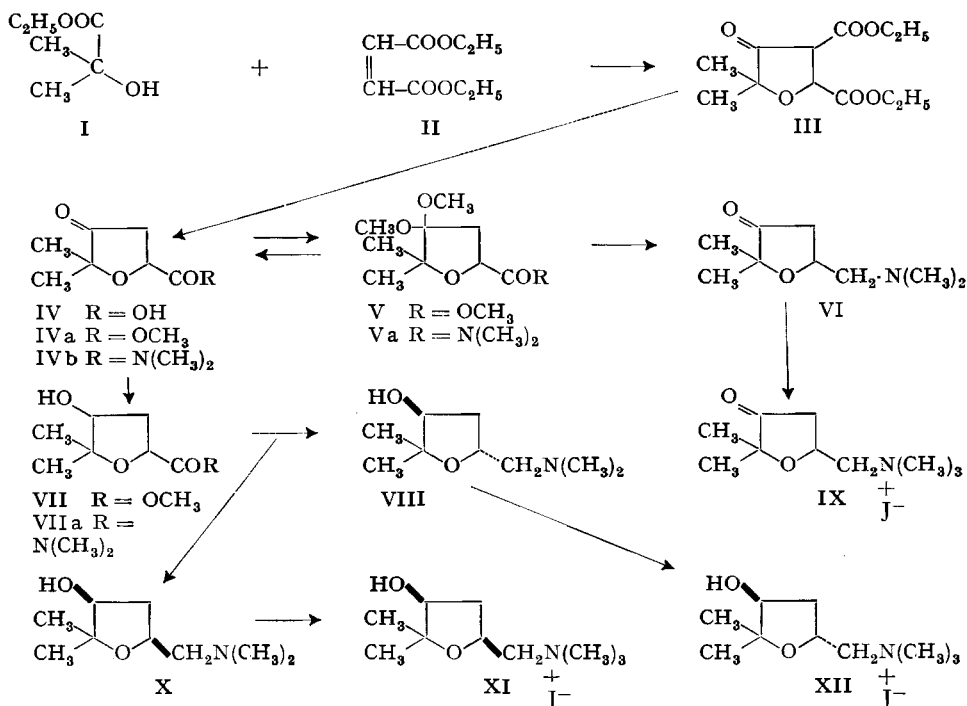
⁴⁾ Bull. chem. Soc. Japan 33, 1015 (1960).

⁵⁾ H. CORRODI, E. HARDEGGER & F. KÖGL, Helv. 40, 2454 (1957), und mehrere Kolloquiumsvorträge im Organisch-chemischen Institut der ETH.

⁶⁾ Brit. Pat. 568402 (3. 4. 1945).

Malein- oder Fumarsäure-diäthylester in 80-proz. Ausbeute, berechnet auf Maleinsäure-ester, durchgeführt⁷⁾).

Die saure Verseifung des β -Keto-esters III erfolgte unter Decarboxylierung zur 2,2-Dimethyl-tetrahydrofuran-3-on-5-carbonsäure (IV), welche als Rohprodukt mit Diazomethan in den Methylester IVa umgewandelt wurde. Aus dem rohen Methylester IVa konnte bei der Destillation im Wasserstrahlvakuum etwas Fumarsäure als Dimethylester abgetrennt werden, deren Herkunft aus der Kondensation I + II oder der Verseifung von III nicht abgeklärt wurde.



Alle Strukturformeln (exkl. II) stellen Racem-Formen dar.

Die Acetalisierung des 2,2-Dimethyl-5-carbomethoxy-tetrahydrofuran-3-ons (IVa) mit Orthoameisensäure-methylester oder Äthylenglykol in Gegenwart von Schwefelsäure, Borfluorid oder p-Toluolsulfonsäure verlief, offenbar infolge sterischer Hinderung durch die zwei benachbarten Methylgruppen am C-Atom 2 des Tetrahydrofuran-Rings, nur unvollständig. Das 2,2-Dimethyl-3,3-dimethoxy-5-carbomethoxy-tetrahydrofuran (V) erschien auf Grund der Verbrennungswerte, ebenso wie das daraus mit Dimethylamin hergestellte, ölige 2,2-Dimethyl-3,3-dimethoxy-tetrahydrofuran-5-carbonsäure-dimethylamid (Va), nicht rein; immerhin liess sich aus dem Dimethylamid Va unter Hydrolyse der Ketalgruppe ein scharf schmelzendes Dinitrophenylhydrazon von IVb gewinnen.

⁷⁾ Die Reaktionen lassen sich mit entsprechender Ausbeute auch mit den Methylestern ausführen.

Reduktion des Amid-carbonyls im 2,2-Dimethyl-3,3-dimethoxy-tetrahydrofuran-5-carbonsäure-dimethylamid (Va) mit Lithiumalanat in Äther-Dioxan und saure Aufarbeitung der Reduktionsprodukte führten in mässiger Ausbeute zum öligen, trotz abweichenden Verbrennungswerten nur wenig verunreinigten DL-2-Methyl-normuscaron (VI). Die Quaternisierung des rohen DL-2-Methyl-normuscarons gab fast quantitativ das sofort kristallisierende, bei 212° scharf schmelzende DL-2-Methyl-muscaron-jodid (IX), welches auch als Tetraphenylboronat charakterisiert wurde.

Die unbefriedigenden Ausbeuten in der Herstellung des DL-2-Methyl-normuscarons (VI) aus 2,2-Dimethyl-5-carbomethoxy-tetrahydrofuran-3-on (IVa) liessen es ratsam erscheinen, die *cis-trans*-Isomeren, DL-2-Methyl-muscarin-jodid (XII) und DL-2-Methyl-epimuscarin-jodid (XI) nicht über das DL-2-Methyl-normuscaron (VI) oder das DL-2-Methyl-muscaron-jodid (IX) herzustellen, sondern die Reduktion des Keton-carbonyls mit RANEY-Nickel schon im 2,2-Dimethyl-5-carbomethoxy-tetrahydrofuran-3-on (IVa) vorzunehmen. Das chromatographisch gereinigte 2,2-Dimethyl-3-hydroxy-5-carbomethoxy-tetrahydrofuran (VII) wurde mit Dimethylamin umgesetzt und dann mit Lithiumalanat in Äther-Tetrahydrofuran reduziert. Das Reduktionsprodukt war ein Gemisch, das an Aluminiumoxyd chromatographisch in DL-2-Methyl-nor-epimuscarin (X) und DL-2-Methyl-normuscarin (VIII) aufgetrennt wurde. Die Konfigurationszuordnung der Norbasen VIII und X erfolgte mit Hilfe der IR.-Spektren, worin die *cis*-Verbindung X eine Konzentrations-unabhängige und demzufolge intramolekulare Wasserstoffbrücke aufwies, während sich in der *trans*-Verbindung VIII dieselbe Bande Konzentrations-abhängig, d. h. intermolekular erwies. Das Verhalten der beiden Substanzen (VIII, X) im Chromatogramm an Aluminiumoxyd steht in Übereinstimmung mit der spektroskopischen Konfigurationsbestimmung: DL-2-Methyl-nor-epimuscarin (X) mit *cis*-Stellung der 3,5-ständigen Substituenten wurde erwartungsgemäss zuerst eluiert, während die *trans*-Verbindung, das DL-2-Methyl-normuscarin (VIII), welches keine intramolekulare Wasserstoffbrücke ausbilden kann, stärker adsorbiert und demzufolge später eluiert wurde.

Quaternisierung der Norbase X mit Methyljodid in Äther führte zum leicht und rasch kristallisierenden DL-2-Methyl-epimuscarin-jodid (XI), während in gleicher Weise aus der Norbase VIII das viel schwieriger und langsamer kristallisierende DL-2-Methyl-muscarin-jodid (XII) erhalten wurde. Über die physiologische Wirkung der Verbindungen IX, XI, XII wird später von WAsER²⁾ berichtet.

Der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil⁸⁾

2,2-Dimethyl-4,5-dicarbäthoxy-tetrahydrofuran-3-on (III). 46 g 50-proz. Natriumstaub-Suspension in Xylol und 500 ml abs. Äther wurden unter Rühren und Kühlung mit Eis tropfenweise mit 220 g α -Hydroxyisobuttersäure-äthylester (I) versetzt. Zur hellgelben Lösung wurden 118 g Maleinsäure-diäthylester (II) gegeben und das rotbraune Gemisch 14 Std. bei 20° gehalten. Nach Zugabe einer Lösung von 200 g Kupfer(II)-acetat in 2 l Wasser wurde der grüne Kupferkomplex mit Äther ausgeschüttelt. Das nach dem Verdampfen des Äthers zurückbleibende Öl war nicht zur Kristallisation zu bringen. Es wurde mit Äther überschichtet und durch Zugabe von 500 ml 2N Schwefelsäure zersetzt. Ausschütteln mit Äther gab 262 g Öl, das im Hochvakuum fraktioniert wurde. Ein Vorlauf bis 105°/0,4 Torr bestand hauptsächlich aus überschüssigem

⁸⁾ Alle Smp. sind korrigiert, die Sdp. und Badtemperaturen sind nicht korrigiert.

α -Hydroxyisobuttersäure-äthylester (I), die Hauptfraktion ging bei 105–120° über. Ausbeute 142 g (80%, berechnet auf eingesetzten Maleinsäure-diäthylester (II)). Färbung mit alkoholischer Ferrichloridlösung: violett-rot. Zur Analyse wurde eine Probe im Kugelrohr bei 110° Badtemperatur im Hochvakuum destilliert.

$C_{12}H_{18}O_6$ Ber. C 55,80 H 7,03% Gef. C 55,51 H 6,88%

2,2-Dimethyl-5-carbomethoxy-tetrahydrofuran-3-on (IVa). 142 g 2,2-Dimethyl-4,5-dicarbäthoxy-tetrahydrofuran-3-on (III) wurden mit 600 ml 10-proz. Schwefelsäure unter Rückfluss gekocht, bis die Kohlendioxyd-Entwicklung nach ca. 3 Std. aufhörte. Die Reaktionslösung wurde mit Kochsalz gesättigt und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Der Ätherextrakt wurde mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Ausbeute 98 g ölige, rohe 2,2-Dimethyl-tetrahydrofuran-3-on-5-carbonsäure (IV), die in 100 ml Äther gelöst und durch Zugabe von 1,2 l 2,5-proz. ätherischer Diazomethanlösung verestert wurde. Nach Aufhören der Stickstoffentwicklung wurde die Lösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand im Vakuum destilliert. Ein Vorlauf bis 105°/11 Torr bestand aus Fumarsäure-dimethylester, die Hauptfraktion ging bei 110–112° über. Farbloses Öl; Ausbeute 71 g. Zur Analyse wurde eine Probe im Kugelrohr bei 120° Badtemperatur bei 11 Torr destilliert.

$C_8H_{12}O_4$ Ber. C 55,80 H 7,03% Gef. C 56,23 H 7,37%

Dinitrophenylhydrazon. Gelbe Nadeln aus Chloroform-Methanol, Smp. 89°.

$C_{14}H_{16}O_7N_4$ Ber. C 47,73 H 4,58% Gef. C 47,78 H 4,68%

2,2-Dimethyl-3,3-dimethoxy-5-carbomethoxy-tetrahydrofuran (V). 20 g 2,2-Dimethyl-5-carbomethoxy-tetrahydrofuran-3-on (IV) wurden in 30 ml Orthoameisensäure-methylester gelöst und mit 10 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt, wobei Erwärmung eintrat. Nach 2 Std. wurde die Mischung auf 100 ml 2N Kaliumhydrogencarbonat-Lösung gegossen und mit Äther ausgeschüttelt. Nach Eindampfen der ätherischen Lösung wurde das Öl im Hochvakuum destilliert. Sdp. 95–100°/0,1 Torr.

$C_{10}H_{18}O_5$ Ber. C 55,02 H 8,31% Gef. C 55,66 H 7,70%

2,2-Dimethyl-3,3-dimethoxy-tetrahydrofuran-5-carbonsäure-dimethylamid (Va). 16 g rohes 2,2-Dimethyl-3,3-dimethoxy-5-carbomethoxy-tetrahydrofuran (V) wurden in 30 ml Äthanol mit 20 g Dimethylamin in einer Ampulle 18 Std. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand mit Petroläther gewaschen zur Entfernung von nicht umgesetztem Ketal-ester V, wobei der grösste Teil ungelöst blieb. Die Substanz wurde roh weiter verarbeitet.

Dinitrophenylhydrazon des 2,2-Dimethyl-tetrahydrofuran-3-on-5-carbonsäure-dimethylamids (IVb). Aus 0,2 g rohem 2,2-Dimethyl-3,3-dimethoxy-tetrahydrofuran-5-carbonsäure-dimethylamid (Va) mit 5 ml salzsaurer methanolischer Dinitrophenylhydrazin-Lösung. Gelbe Prismen aus Chloroform-Methanol, Smp. 180°.

$C_{15}H_{19}O_6N_5$ Ber. C 49,31 H 5,24% Gef. C 49,18 H 5,39%

DL-2-Methyl-normuscaron (VI). 10 g in Petroläther unlösliches, rohes 2,2-Dimethyl-3,3-dimethoxy-tetrahydrofuran-5-carbonsäure-dimethylamid (Va) wurden in 10 ml abs. Dioxan unter Vibrieren und Kühlen zu 200 ml abs. Äther und 2 g Lithiumaluminiumhydrid getropft. Die Mischung wurde 5 Min. zum Sieden erhitzt, nach Erkalten mit Wasser, dann mit 2N Salzsäure zersetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Zur Hydrolyse der Ketalgruppe wurde die saure, wässrige Lösung 10 Min. auf dem Wasserbad erwärmt und nach dem Abkühlen mit 40-proz. Kalilauge stark alkalisch gemacht. Nach mehrmaligem Ausschütteln mit Äther, Trocknen der ätherischen Lösung mit Pottasche und Eindampfen wurden 3,1 g rohes Aminoketon VI erhalten, das im Hochvakuum destilliert wurde. Sdp. 70–73°/0,1 Torr. Zur Analyse wurde eine Probe im Kugelrohr bei 70° Badtemperatur im Hochvakuum destilliert.

$C_9H_{17}O_2N$ Ber. C 63,17 H 10,00% Gef. C 64,30 H 11,03%

DL-2-Methyl-muscaron-jodid (IX). Quaternisierung des rohen DL-2-Methyl-normuscarons (VI) in abs. Äther mit Methyljodid gab ein sofort kristallisierendes Produkt, das aus Aceton-Äther umkristallisiert wurde. Smp. 212°; Ausbeute fast quantitativ.

$C_{10}H_{20}O_2NJ$ Ber. C 38,35 H 6,44% Gef. C 38,07 H 6,29%

DL-2-Methyl-muscaron-tetra-phenylboronat. Aus dem Jodid IX in Wasser mit Natrium-tetra-phenylbor (Kalignost). Feine Blättchen aus Aceton, Smp. 212°.

$C_{34}H_{40}O_2NB$ Ber. C 80,78 H 7,97% Gef. C 80,22 H 8,34%

2,2-Dimethyl-3-hydroxy-5-carbomethoxy-tetrahydrofuran (VII). 6 g *2,2-Dimethyl-5-carbomethoxy-tetrahydrofuran-3-on (IVa)* wurden mit 3 g RANEY-Nickel W7 in 40 ml Methanol hydriert. Nach 14 Std. waren 85% der ber. Menge Wasserstoff aufgenommen und die Hydrierung kam zum Stillstand. Zur Reinigung wurde das Produkt an 150 g neutralem Aluminiumoxyd der Akt. I chromatographiert. Mit Chloroform-Methanol 10:1 wurde der gewünschte Hydroxy-ester VII in 65-proz. Ausbeute eluiert. Das Präparat wurde im Hochvakuum destilliert. Sdp. 90–95°/0,1 Torr.

$C_8H_{14}O_4$ Ber. C 55,16 H 8,10% Gef. C 55,55 H 8,21%

DL-2-Methyl-normuscarin (VIII) und DL-2-Methyl-nor-epimuscarin (X) aus 2,2-Dimethyl-3-hydroxy-5-carbomethoxy-tetrahydrofuran (VII). 3 g *2,2-Dimethyl-3-hydroxy-5-carbomethoxy-tetrahydrofuran (VII)* wurden in einer Ampulle mit 30 ml Benzol und 5 g Dimethylamin 13 Std. auf dem Wasserbad erhitzt und dann eingedampft. Ausbeute an *2,2-Dimethyl-3-hydroxy-tetrahydrofuran-5-carbonsäure-dimethylamid (VIIa)* quantitativ. 3 g Hydroxy-dimethylamid VIIa in 15 ml Tetrahydrofuran wurden unter Rühren zu einer Suspension von 1 g Lithiumalanat in 100 ml Äther getropft. Die Mischung wurde 10 Min. zum Sieden erhitzt, mit Wasser und nachher mit 2N Salzsäure zersetzt. Die ätherische Lösung wurde noch zweimal mit je 20 ml Salzsäure ausgeschüttelt, die sauren wässrigen Extrakte vereinigt, mit 40-proz. Kalilauge stark alkalisch gemacht und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Pottasche und Verdampfen des Lösungsmittels wurden 1,8 g Rohbasen erhalten, die an 180 g neutralem Aluminiumoxyd der Akt. II chromatographiert wurden. Die Substanz wurde mit Benzol aufgezogen. Mit Äther wurden 1,0 g *DL-2-Methyl-nor-epimuscarin (X)* und mit Äther-Methanol 10:1 0,8 g *DL-2-Methyl-normuscarin (VIII)* eluiert. Beide Fraktionen wurden durch Feinchromatographie an Aluminiumoxyd der Akt. II gereinigt, wobei jeweils die Mittelfractionen der Eluate getrennt aufgefangen wurden.

DL-2-Methyl-nor-epimuscarin (X) wurde zur Analyse im Kugelrohr bei 90° Badtemperatur im Hochvakuum destilliert.

$C_9H_{19}O_2N$ Ber. C 62,39 H 11,05% Gef. C 62,47 H 11,25%

Im IR.-Spektrum zeigte die Substanz eine durch Verdünnung nicht beeinflussbare Wasserstoffbrücke.

DL-2-Methyl-normuscarin (VIII) wurde im Kugelrohr bei 90° Badtemperatur im Hochvakuum destilliert. Im IR.-Spektrum zeigte die stark hygroskopische Substanz bei Verdünnung aufbrechende, intermolekulare Wasserstoffbrücken.

DL-2-Methyl-epimuscarin-jodid (XI). Quaternisierung von *DL-2-Methyl-nor-epimuscarin (X)* in abs. Äther mit Methyljodid gab ein sofort kristallisierendes Salz, das aus Aceton-Äther umkristallisiert wurde. Smp. 143°.

$C_{10}H_{22}O_2NJ$ Ber. C 38,10 H 7,04 N 4,44% Gef. C 38,17 H 6,98 N 4,54%

DL-2-Methyl-muscarin-jodid (XII). Quaternisierung von *DL-2-Methyl-normuscarin (VIII)* in abs. Äther mit Methyljodid gab zuerst öliges, nur sehr langsam kristallisierendes *DL-2-Methyl-muscarin-jodid (XII)*, das aus Aceton-abs. Äther umkristallisiert wurde. Smp. 135°.

$C_{10}H_{22}O_2NJ$ Ber. C 38,10 H 7,04% Gef. C 38,07 H 7,04%

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

ZUSAMMENFASSUNG

Gemäss Formelschema wurde aus α -Hydroxyisobuttersäure-ester und Maleinsäure-ester das *2,2-Dimethyl-5-carbomethoxy-tetrahydrofuran-3-on (IVa)* hergestellt, welches nach vorübergehendem Schutz der Carbonylgruppe in *DL-2-Methyl-*

muscaron-jodid (IX), bzw. nach Reduktion zum 2,2-Dimethyl-3-hydroxy-5-carbomethoxy-tetrahydrofuran (VII) in DL-2-Methyl-muscarin-jodid (XII) und DL-2-Methyl-epimuscarin-jodid (XI) umgewandelt wurde. Die Konfigurationszuordnung für XI und XII erfolgte IR.-spektroskopisch, in Übereinstimmung mit dem chromatographischen Verhalten der beiden Verbindungen.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich

143. Dünnschichtchromatographischer Nachweis von Insektiziden

von J. Bäumler und S. Rippstein

(16. V. 1961)

Mit der starken Verbreitung, welche die Insektizide in den letzten Jahren gefunden haben, mehren sich auch die Möglichkeiten eines Missbrauches dieser Giftstoffe zu Suiciden und Tötungsdelikten; dies ganz besonders, da jedermann ohne grosse Schwierigkeiten in den Besitz dieser stark toxischen Stoffe gelangen kann. So haben wir vor kurzem wieder im Fall eines sog. erweiterten Suicides (Tötung der Mutter und Selbstmord der Tochter) im Mageninhalt beider Personen grössere Mengen eines Thiophosphorsäureesters nachweisen können.

Aber nicht nur der forensisch tätige Chemiker ist an der Nachweismethodik der Insektizide interessiert, sondern auch für die Lebensmittelkontrolle ist ihr rascher und zuverlässiger Nachweis von Wichtigkeit, wird doch die Bewilligung zum Verkauf eines neuen Spritzmittels erst nach umfangreichen Rückstandsbestimmungen in Pflanzen erteilt.

Unter den Verbindungen mit insektiziden Eigenschaften haben immer noch die Thiophosphorsäureester und die chlorierten Kohlenwasserstoffe die grösste Bedeutung. Es werden daher im folgenden der dünnschichtchromatographische Nachweis und neue Reagentien zur Sichtbarmachung dieser beiden Gruppen beschrieben.

Die Dünnschichtchromatographie weist gegenüber der bisher beim Insektizidnachweis angewendeten Papierchromatographie¹⁾ folgende Vorteile auf: Die stark verkürzte Laufzeit (ca. 45 Min.) wirkt sich besonders günstig bei der Kontrolle leicht verderblicher Waren (Obst, Gemüse) aus. Die während langer Laufzeiten aufgetretenen Verluste durch Zersetzung und Hydrolyse der Thiophosphorsäureester werden bedeutungslos. Die Anwendung normaler, mit Kieselgel oder Aluminiumoxyd beschichteter Chromatographieplatten (nach E. STAHL) ist weitaus einfacher als das Arbeiten mit imprägnierten Papieren.

Als Fließmittel für die *Thiophosphorsäureester* hat das Gemisch Hexan-Aceton (4:1) die beste Differenzierung der einzelnen Verbindungen ergeben (s. Tabelle). Bei grösseren Aceton-Zusätzen (oder mit Methanolgemischen) wandern alle Stoffe mit

¹⁾ R. MÜLLER, G. ERNST & H. SCHOCH, Mitt. Lebensmittelunters. Hyg. 48, 152 (1957); R. L. METCALF & R. B. MARCH, Sci. 117, 527 (1953); J. EICHENBERGER & L. GAY, Mitt. Lebensmittelunters. Hyg. 51, 423 (1960).