

148. Über Muscarin

12. Mitteilung¹⁾

Synthese von Salzen des DL-Muscarons und DL-Allomuscarons über die Norbasen

von E. Hardegger, H. Corrodi²⁾ und N. Charlatte³⁾

(24. IV. 61)

DL-Muscaron (X) und DL-Allomuscaron (IX), bzw. DL-Nor-muscaron (VIII) und DL-Nor-allomuscaron (VII) sind in Stellung 5 basisch substituierte Derivate des 2-Methyl-tetrahydrofuran-3-ons. Die vier Verbindungen, von denen bisher die Norbasen nicht in reiner Form bekannt waren⁴⁾, sind als Schlüsselsubstanzen zur Herstellung des Muscarins und seiner Stereoisomeren von erheblicher Bedeutung. DL-Muscaron (X) und DL-Nor-muscaron (VIII) sind *cis*-Verbindungen, während im DL-Allomuscaron (IX) und DL-Nor-allomuscaron (VII) die Methylgruppe in Stellung 2 und der basische Substituent am C-5 des Tetrahydrofuran-3-ons definitionsgemäss⁵⁾ *trans*-ständig zueinander angeordnet sind.

Wir beschreiben im folgenden wie auf *zwei* Wegen aus dem leicht zugänglichen 2-Methyl-5-carbomethoxy-tetrahydrofuran-3-on (I)⁵⁾ bzw. aus dessen Dimethylketal II über die entsprechenden Norbasen (VIII, VII) entweder reines DL-Muscaron (X) oder reines DL-Allomuscaron (IX) als kristallisierte Salze (z. B. die Jodide Xa bzw. IXa) in einfacher Weise und in guter Ausbeute hergestellt werden können.

Es ist anzunehmen, dass im 2-Methyl-5-carboxymethyl-tetrahydrofuran-3-on (I) infolge der zum C-2 benachbarten Carbonylgruppe die 2,5-*cis*- und 2,5-*trans*-Formen sich verhältnismässig leicht ineinander umlagern können und dass deshalb unser Ausgangsmaterial I auf Grund der Herstellungsweise, ebenso wie das daraus mit Orthoameisensäure-methylester und einer Spur Säure bereitete Dimethylketal⁶⁾: 2-Methyl-3,3-dimethoxy-5-carbomethoxy-tetrahydrofuran (II), Gemische der *cis*- und *trans*-Formen darstellen. Aus denselben Gründen wie beim 2-Methyl-3-keton I ist auch bei den 2-Methyl-3-ketonen V–X leicht verlaufende *cis-trans*- bzw. *trans-cis*-Isomerisierung vorauszusehen. Hauptschwierigkeit in der Herstellung der reinen Produkte V–X

¹⁾ Auszugsweise vorgetragen von H. CORRODI an den «Svenska Kemistsamfundets Kemistdagar i organisk kemi» in Uppsala, 12.–14. Juni 1957. Vgl. Svensk kemisk Tidskr. 69, 400 (1957). 12. Mitt.: Helv. 44, 1157 (1961).

²⁾ Z. Z. Forschningslab. A. B. HÄSSLE, Göteborg.

³⁾ Vgl. Diss. N. CHARLATTE, ETH, Zürich, Nr. 2978 (1960).

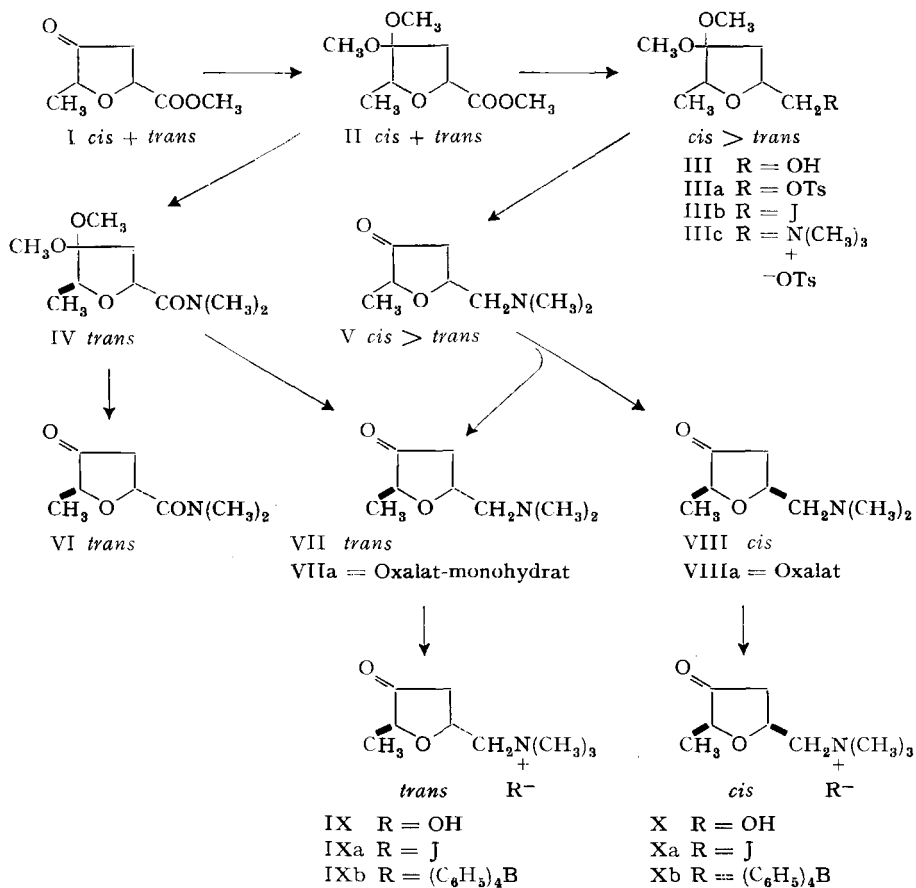
⁴⁾ Bei dem von C. H. EUGSTER, F. HÄFLIGER, R. DENSS & E. GIROD, Helv. 41, 205, 705 (1958), beschriebenen Nor-muscaron kann es sich, wie schon diese Autoren vermuteten, nicht um die sterisch reine Verbindung VIII handeln.

⁵⁾ H. CORRODI, E. HARDEGGER & F. KÖGL, Helv. 40, 2454 (1957).

⁶⁾ Vgl. dazu J. K. KOROBIZYNA, JU. K. JURJEV & J. M. POLIKARPOV, Ž. obšč. Chim. 25, 1571 (1955).

war daher, neben der Isomerentrennung, das Ermitteln der Reaktionsbedingungen, unter denen solche Umlagerungen vermieden werden⁷⁾.

Zur Herstellung des DL-Nor-muscarons (VIII) wurde das *cis-trans*-Dimethylketal-Gemisch II mit Lithiumaluminiumhydrid in Äther zu (*cis + trans*)-2-Methyl-3,3-dimethoxy-5-hydroxymethyl-tetrahydrofuran (III) reduziert. Es ist wahrscheinlich, aber experimentell nicht erwiesen, dass bei der Reduktion, welche reproduzierbar in höchstens 54-proz. Ausbeute verlief, eine Anreicherung der 2,5-*cis*-Verbindung erfolgte. Tosylierung des vorwiegend *cis*-Dimethylketal-alkohols III gab in guter Ausbeute ein öliges Dimethylketal-tosylat IIIa, das zur Weiterverarbeitung genügend rein war.



Alle Formeln sollen racemische Verbindungen darstellen

Versuche zur Umsetzung des (*cis > trans*)-2-Methyl-3,3-dimethoxy-5-tosyloxymethyl-tetrahydrofurans (IIIa) mit Natriumjodid in Aceton führte zu einem im Hochvakuum destillierbaren, sehr zersetzlichen Jodid IIIb, das mit Trimethylamin grösstenteils Trimethylamin-hydrojodid und nur in Spuren eine Verbindung gab, die sich nach Hydrolyse der Ketalgruppe mit Kalignost als DL-Allomuscaron-tetraphenylboronat (IXb) identifizieren liess.

⁷⁾ In Gegenwart metallischer Hydrierungskatalysatoren erfolgen die Umlagerungen besonders leicht, in Destillationskolonnen mit Metallfüllung (PODBIELNIAK) etwas schwieriger.

Bei der Umsetzung des Tosylat-Gemisches IIIa mit Trimethylamin entstand ein schwer trennbares Gemisch der kristallisierten 2,5-*cis-trans*-isomeren quaternären Ammoniumsalze IIIc, aus denen nach saurer Hydrolyse DL-Muscaron und DL-Allomuscaron als Tetraphenylboronate Xb und IXb nur mühsam isoliert werden konnten.

Umsetzung des öligen *cis* > *trans*-Tosylat-Gemisches IIIa mit Dimethylamin in Benzol führte nach hydrolytischer Spaltung der Ketalgruppe zu einem öligen Gemisch V von hauptsächlich DL-Nor-muscaron (VIII) und wenig DL-Nor-allomuscaron (VII).

Aus dem Gemisch V konnten nach Quaternisierung mit Methyljodid durch mehrfache fraktionierte Kristallisation reines DL-Muscaron-jodid (Xa) und aus den Mutterlaugen reines DL-Allomuscaron-jodid (IXa) gewonnen werden, doch ist auch dieser Weg präparativ nicht empfehlenswert.

Das im öligen Norbasen-Gemisch V enthaltene DL-Nor-muscaron (VIII) liess sich isomerenfrei in 70-proz. Ausbeute als ausgezeichnet kristallisierendes saures Oxalat VIIIa mühelos abtrennen. Aus den Mutterlaugen (30%) konnten je nach der Aufarbeitung mit etwas mehr Arbeitsaufwand weitere Mengen von reinem DL-Nor-muscaron-oxalat (VIIIa) oder wenig isomerenfreies, reines DL-Nor-Allomuscaron-oxalat-monohydrat (VIIa) isoliert werden.

Die Reinheit von DL-Nor-muscaron-oxalat (VIIIa) und von DL-Nor-allomuscaron-oxalat-monohydrat (VIIa) folgt aus der Quaternisierung mit Methyljodid. Aus beiden Präparaten wurden die Norbasen mit Pottasche regeneriert und mit Methyljodid quaternisiert, wobei unmittelbar Analysen- und Schmelzpunkts-reines DL-Muscaron-jodid (Xa) bzw. DL-Allomuscaron-jodid (IXa) entstanden.

Zur präparativ ergiebigen Herstellung des DL-Allomuscarons (IX) bzw. DL-Nor-allomuscarons (VII) wurde das 2-Methyl-3,3-dimethoxy-5-carbomethoxy-tetrahydrofuran-(*cis-trans*)-Gemisch (II) mit Dimethylamin bei 100° in guter Ausbeute zum Dimethylketal-dimethylamid IV umgesetzt, wobei offenbar vollständige Umlagerung am C-5 zur *trans*-Verbindung erfolgte. Jedenfalls erschien das nach Hydrolyse der Ketalgruppe als kristallisiertes Dinitrophenylhydrazon charakterisierte Keto-dimethylamid VI einheitlich, ebenso wie das nach Reduktion des Dimethylketal-dimethylamids IV mit Lithiumalanat in Äther und milder Hydrolyse gewonnene ölige DL-Nor-allomuscaron (VII). Die Einheitlichkeit des DL-Nor-allomuscarons (VII) folgte aus dem Schmelzpunkt des daraus hergestellten sauren Oxalat-monohydrats (VIIa), sowie aus der Quaternisierung mit Methyljodid, welche zu den isomerenfreien, dimorphen DL-Allomuscaron-jodiden (IXa) vom Smp. 141° und 172° führte.

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

Experimenteller Teil⁸⁾

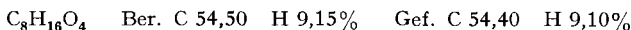
Dimethylketal II aus 2-Methyl-5-carbomethoxy-tetrahydrofuran-3-on (I). 780 g 2-Methyl-5-carbomethoxy-tetrahydrofuran-3-on⁸⁾ (I) und 780 g Orthoameisensäure-methylester wurden nach Zugabe von 0,2 ml konz. Schwefelsäure einige Std. sich selbst überlassen. Die Mischung nahm nach kurzer Zeit unter leichter Erwärmung eine rötliche Farbe an. Nach Zugabe von 1,5 l Äther wurde mit wenig gesättigter NaHCO₃-Lösung und wenig Wasser gewaschen. Das farblose Ketal II destillierte im Hochvakuum bei 75–88°. Ausbeute 757 g (75%). $n_D^{20} = 1,442$.

C₉H₁₆O₅ Ber. C 52,93 H 7,90% Gef. C 52,87 H 7,84%

2-Methyl-3,3-dimethoxy-5-hydroxymethyl-tetrahydrofuran (III). 10 g Ketal-ester II wurden in 100 ml abs. Äther mit 2,0 g LiAlH₄ 10 Min. unter Rückfluss gekocht. Die Mischung wurde mit

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

30-proz. Kalilauge zersetzt, mit Kochsalz gesättigt und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Der Ketal-alkohol III destillierte im Hochvakuum bei 80–93°. Ausbeute 4,7 g.

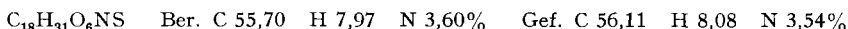


Tosylat IIIa des 2-Methyl-3,3-dimethoxy-5-hydroxymethyl-tetrahydrofurans (III). 5 g Ketal-alkohol III wurden in 20 ml abs. Pyridin mit 7,5 g Tosylchlorid über Nacht bei 20° stehengelassen. Die Mischung wurde mit überschüssiger gesättigter NaHCO_3 -Lösung versetzt und nach 2 Std. mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum blieb das Ketal-tosylat IIIa (8,5 g) als zähflüssiges Öl zurück, das nicht kristallisierte. Das Präparat war für weitere Umsetzungen genügend rein. Ausbeute in grösseren Ansätzen 64–84%.



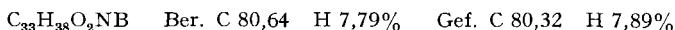
2-Methyl-3,3-dimethoxy-5-jodmethyl-tetrahydrofuran (IIIb). 2 g Ketal-tosylat IIIa wurden mit 2 g Natriumjodid und 10 ml Aceton in einer Ampulle 1 Std. auf 100° erwärmt. Das in Blättchen auskristallisierte Natriumtosylat wurde abfiltriert und die Acetonlösung eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser und Äther aufgenommen. Nach dem Eindampfen des Äthers blieb das Ketal-jodid IIIb als bräunliches Öl, das sich im Kugelrohr bei 70° Badtemperatur im Hochvakuum unzersetzt destillieren liess. Das Destillat zersetzte sich im Lauf weniger Tage.

Umsetzung des Ketal-tosylats IIIa mit Trimethylamin: Isolierung von DL-Muscaron und DL-Allomuscaron als Tetraphenylboronate (Xb und IXb). 1 g Ketal-tosylat IIIa wurde mit 10 ml 30-proz. benzolischer Trimethylaminlösung im Rohr 2 Std. auf 100° erhitzt. Beim Abkühlen fiel das *cis-trans*-Gemisch der quaternären Ammoniumtosylate IIIc in feinen Blättchen aus.

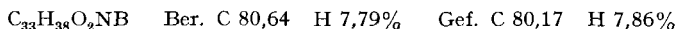


0,2 g Substanz IIIc wurde 1/2 Std. mit 2 ml 0,1 N Schwefelsäure auf 100° erwärmt. Aus der mit NaHCO_3 neutralisierten Lösung wurden die quaternären Basen (IX und X) mit Natrium-tetraphenylbor gefällt. Umkristallisieren aus Aceton-Methanol gab 2 Kristallfraktionen.

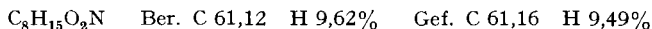
Schwererlösliches Produkt, ca. 70%, Smp. 189°, war DL-Muscaron-tetraphenylboronat (Xb).



Leichter lösliches Produkt, Smp. 196° aus Methanol-Wasser, war mit DL-Allomuscaron-tetraphenylboronat (IXb) identisch.

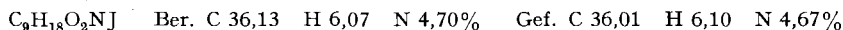


Umsetzung des Ketal-tosylats IIIa mit Dimethylamin (Herstellung eines Gemisches (V) von DL-Nor-muscaron und DL-Nor-allomuscaron). 5 g Ketal-tosylat IIIa wurden mit 50 ml 20-proz. benzolischer Dimethylaminlösung im Rohr 2–4 Std. auf 90–100° erhitzt. Die Lösung wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 50 ml 2 N H_2SO_4 gelöst und mit Äther ausgeschüttelt. Die wässrige saure Lösung wurde mit Kalilauge stark alkalisch gemacht, mit Kochsalz gesättigt und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Das Aminoketon-Gemisch V destillierte im Hochvakuum bei 50–60°.

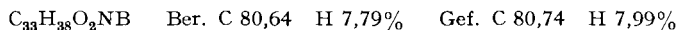


Herstellung und Trennung des Gemisches von DL-Muscaronjodid (Xa) und DL-Allomuscaronjodid (IXa). 1,0 g Aminoketon-Gemisch V wurde in 10 ml abs. Äther gelöst und mit 1,5 g Methyljodid versetzt. Nach 2 Std. war die Reaktion beendet, der Äther wurde abgossen und der krist. Rückstand in 30 ml heissem Aceton gelöst. Nach dem Einengen auf 15 ml kristallisierte rohes DL-Muscaron-jodid. Ausbeute 0,9–1,0 g. Smp. unscharf 139–146°.

DL-Muscaronjodid (Xa). Das mehrmals aus Aceton umkristallisierte Präparat schmolz bei 166–167°.



Tetraphenylboronat (Xb) aus dem Jodid mit Natrium-tetraphenylbor in Wasser; feinste Nadeln aus Methanol-Wasser. Smp. 189°.



Reineckat. Aus dem sehr hygroskopischen, nicht rein isolierten DL-Muscaronchlorid mit Ammoniumreineckat. Zu kugeligen Aggregaten vereinigte Kristalle aus Aceton-Wasser. Kein definierter Smp.; Zers. ab 160–170°.

DL-Allomuscaronjodid (IX a). Nach dem Abfiltrieren des *DL-Muscaron-jodids (X a)* (siehe oben) wurden die acetonischen Mutterlaugen eingeengt. Nach einer unscharf schmelzenden Zwischenfraktion (0,35 g) wurde fast reines *DL-Allomuscaronjodid (IX a)* abgeschieden. Smp. 140–141° nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton. Mischprobe ohne Depression. Weiteres Umkristallisieren aus Methanol-Aceton führte zuweilen zur höher schmelzenden Modifikation, Smp. 172°.

$C_9H_{18}O_2N$ Ber. C 36,13 H 6,07 N 4,68% Gef. C 36,12 H 5,88 N 4,67%

Tetraphenylboronat IX b. Aus beiden Modifikationen (Smp. 141° und 172°) in charakteristischen Blättchen aus Methanol-Wasser. Smp. und Misch-Smp. 196°.

Reinechat. Über das nicht rein isolierte Chlorid. Blättchen aus Aceton-Wasser. Smp. nicht definiert; Zers. ab 160–170°.

Isolierung von DL-Nor-muscaron als saures Oxalat (VIII a) und von DL-Nor-allomuscaron als saures Oxalat-monohydrat (VII a). 168,4 g aus Ketal-tosylat III a hergestelltes Aminoketon-Gemisch (V) wurden in 500 ml Äther gelöst und unter Rühren tropfenweise zu einer eisgekühlten Lösung von 98,8 g wasserfreier Oxalsäure in 3 l Äther gegeben. Das Gemisch der Oxalate fiel sofort in weissen Flocken aus. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Äther gewaschen und in Isobutanol aufgenommen. Beim Einengen der Lösung kristallisierte *DL-Nor-muscaronoxalat (VIII a)* in weissen Nadeln. Smp. nach mehrmaliger Kristallisation aus Isobutanol 121°. Ausbeute 186,5 g (70,5%).

Das 72 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknete Analysenpräparat enthielt immer noch Spuren Lösungsmittel.

$C_{10}H_{17}O_6N$ Ber. C 48,58 H 6,93% Gef. C 48,34 H 7,31%

Einengen der Mutterlaugen gab kristallisierte Gemische von *DL-Nor-muscaronoxalat* und *DL-Nor-allomuscaronoxalat*. Durch Umkristallisieren aus Aceton konnten daraus 10,4 g reines *DL-Nor-allomuscaronoxalat-monohydrat (VII a)* isoliert werden.

Das Analysenpräparat wurde 4 Tage bei 60° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 106°.

$C_{10}H_{17}O_6N, H_2O$ Ber. C 45,26 H 7,22% Gef. C 45,46 H 6,99%

DL-Muscaronjodid (X a) aus DL-Nor-muscaronoxalat (VIII a). 1 g *DL-Nor-muscaronoxalat (VIII)*, Smp. 121°, wurde in Wasser gelöst und die mit Pottasche gesättigte Lösung viermal mit Äther ausgeschüttelt. Nach Eindampfen des Äthers blieben 620 mg *DL-Nor-muscaron (VIII)* als farbloses Öl zurück, das mit Methyljodid in abs. Äther quaternisiert, ausschliesslich reines *DL-Muscaronjodid (X a)* gab. Smp. 168°.

DL-Allomuscaronjodid (IX a) aus DL-Nor-allomuscaronoxalat-monohydrat (VII a). Herstellung analog *DL-Muscaronjodid* aus *DL-Nor-muscaronoxalat*, gab ausschliesslich reines *DL-Nor-allomuscaronjodid (IX a)*. Smp. 141°.

2-Methyl-3,3-dimethoxy-tetrahydrofuran-5-carbonsäure-dimethylamid (IV). 25 g Ketal-ester II wurden im Rohr mit 120 ml 33-proz. alkoholischer Lösung von Dimethylamin bei 120° während 12 Std. umgesetzt. Das leicht rötliche Reaktionsprodukt wurde nach Entfernen der leicht flüchtigen Anteile destilliert. Kp. 140° im Hochvakuum.

$C_{10}H_{19}O_4N$ Ber. C 55,30 H 8,75 N 6,45% Gef. C 54,30 H 8,37 N 5,87%

2-Methyl-tetrahydrofuran-3-on-carbonsäure-dimethylamid (VI). 2 g Ketal-amid IV wurden mit 20 ml 2,5-proz. Schwefelsäure 2 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Zur Entfernung des nicht umgesetzten Esters II bzw. I (vgl. CHN-Werte des Ketal-dimethylamids IV) wurde die wässrige Lösung mit Äther ausgeschüttelt. Die Schwefelsäure wurde durch Zugabe von Bariumcarbonat entfernt und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Das zurückbleibende Keto-dimethylamid VI wurde im Kugelrohr im Hochvakuum bei 140° Badtemperatur destilliert.

$C_8H_{13}O_3N$ Ber. C 56,12 H 7,65 N 8,18% Gef. C 56,08 H 7,76 N 8,20%

Dinitrophenylhydrazon. Orange Blättchen aus Chloroform-Methanol, Smp. 195°.

$C_{14}H_{17}O_6N_5$ Ber. C 47,86 H 4,88% Gef. C 47,93 H 4,89%

2-Methyl-5-dimethylaminomethyl-tetrahydrofuran-3-on (DL-Nor-allomuscaron) (VII). 8 g Ketal-amid IV wurden in 250 ml abs. Äther mit 4 g Lithiumaluminiumhydrid 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde mit überschüssiger verdünnter Salzsäure zersetzt, 1 Std. bei 20° gehalten, mit konz. Kalilauge stark alkalisch gemacht, mit Kochsalz gesättigt und mit

Äther ausgeschüttelt. Der Rückstand der Ätherextrakte, ein braunes Öl, wurde bei 60° Badtemperatur im Hochvakuum destilliert. Das farblose Destillat wurde bald gelblich.

$C_8H_{15}O_2N$ Ber. C 61,12 H 9,62% Gef. C 61,19 H 9,77%

DL-Nor-allomuscaron (VII) gab mit Oxalsäure das schon beschriebene saure Oxalat-monohydrat VIIa vom Smp. 106°. Das stark hygroskopische Hydrochlorid kristallisierte in kleinen Rosetten. Hydrobromid, Hydrojodid, Salicylat, *meso*-Tartrat, DL-Tartrat, Chloraurat, 10-Camphersulfonat, Pikrat, Pikrolonat, p-Nitrobenzoat und Perchlorat eigneten sich nicht zur Isolierung oder Charakterisierung von DL-Nor-allomuscaron.

DL-Nor-allomuscaron-tetraphenylboronat. 0,1 g DL-Nor-allomuscaron (VII) wurde in 2 ml 0,1N HCl gelöst und mit 0,2 g Natriumtetraphenylboronat in 1 ml Wasser versetzt. Der weisse Niederschlag wurde abfiltriert und aus Aceton-Methanol umkristallisiert. Smp. 152° (Zers.).

$C_{32}H_{36}O_2NB$ Ber. C 80,98 H 7,41% Gef. C 81,00 H 7,42%

DL-Allomuscaronjodid (IXa). Aus DL-Nor-allomuscaron (VII) in abs. Äther mit Methyljodid. Prismen aus Aceton. Smp. 141°, ohne Depression mit dem über IIIa hergestellten Präparat.

$C_9H_{18}O_2NJ$ Ber. C 36,13 H 6,07% Gef. C 36,17 H 6,09%

DL-Allomuscaron-tetraphenylboronat (IXb). Blättchen aus Aceton-Methanol. Smp. 196°, ohne Depression mit dem über IIIa hergestellten Präparat.

$C_{33}H_{38}O_2NB$ Ber. C 80,64 H 7,79% Gef. C 80,28 H 7,69%

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

ZUSAMMENFASSUNG

Aus dem leicht zugänglichen Gemisch der *cis-trans*-isomeren 2-Methyl-5-carbomethoxy-tetrahydrofuran-3-one (I) können über das *cis-trans*-Ketal-Gemisch II entweder reines, *trans*-isomerenfreies DL-Nor-muscaron (VIIIa) bzw. Salze des DL-Muscarons (X), oder *cis*-isomerenfreies DL-Nor-Allomuscaron (VII) bzw. Salze des DL-Allomuscarons (IX), präparativ einfach und in guten Ausbeuten hergestellt werden. Die vier Verbindungen, von denen die tertiären Norbaseen bisher in sterisch reiner Form nicht bekannt waren, sind Schlüsselsubstanzen zur Herstellung des Muscarins und seiner Stereoisomeren.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich