

## 204. Thiomuscarine

Über Wasserstoffbrücken in  $\beta$ -Hydroxyfuranen und  $\beta$ -Hydroxythiophanen<sup>1)</sup>von C. H. Eugster und K. Allner<sup>2)</sup>

(16. VI. 62)

Für einen weiteren Ausbau der Muscarinchemie haben wir uns um Synthesen von Thiomuscarin-Derivaten bemüht, die an Stelle des Tetrahydrofuranringes einen Thiophanring aufweisen. Im folgenden sei von Synthesen der *cis-trans*-Formen von 2-Dimethylaminomethyl-4-hydroxy-thiophan, dessen  $\alpha$ -Methylhomologen 2-Methyl-3-hydroxy-5-dimethylaminomethyl-thiophan, sowie der entsprechenden  $\beta$ -Oxothiophane berichtet.

Es handelt sich demnach im wesentlichen um Synthesen von  $\beta$ -Hydroxythiophanen mit Substituenten in den Stellungen 2 oder in 2 und 5.  $\beta$ -Hydroxythiophane sind bisher kaum bekannt geworden. Der einfachste Vertreter wurde kürzlich durch Ringschluss eines 1,4-Dihalids mit  $\text{Na}_2\text{S}$  gewonnen<sup>3)</sup>. Hingegen sind  $\beta$ -Oxothiophane im Verlauf der intensiven Bemühungen um Biotinsynthesen in grösserer Zahl hergestellt worden. Die Methode der Wahl zu ihrer Synthese stellt offensichtlich die intramolekulare Esterkondensation nach DIECKMANN an Thioäther-dicarbonestern dar<sup>4)</sup>. Sie ist unseres Wissens erstmals von KARRER & SCHMID zur Synthese des Grundkörpers 3-Oxothiophan angewendet worden<sup>5)</sup>. In neuerer Zeit haben FIESELMANN und Mitarbeiter die Addition von Thioglykolester an Maleinester und Fumar-ester, sowie die nachfolgende Ringschlussreaktion zum Thiophanon beschrieben<sup>6)</sup>. Wir wählten ihr Verfahren zur Herstellung unserer Ausgangsmaterialien. Die daran anschliessenden Stufen stützen sich vor allem auf unsere Erfahrungen bei der Synthese des Desmethylmuscarins<sup>7)</sup> (vgl. dazu das Reaktionsschema).

Wesentlich für gute Ausbeute bei der Bildung von I durch Thioladdition und Ringschlussreaktion sind völliger Wasserausschluss und Verwendung von alkoholfreiem Methylat. Die bestehende Unsicherheit bezüglich der Struktur des Kondensationsproduktes fällt bei der nachfolgenden Verseifung zur  $\beta$ -Ketosäure und deren Decarboxylierung zu den Derivaten II nach der Vorschrift von KARRER & SCHMID weg.

1) 16. Mitteilung über Muscarin. 15. Mitt.: Rev. Mycol. 29, 369 (1960); 14. Mitt.: Advances Org. Chemistry, Vol. II, 427, Interscience N. Y. 1960; 13. Mitt.: Helv. 42, 1191 (1959).

2) K. ALLNER, Dissertation Universität Zürich 1960. Angaben über diese Synthesen finden sich bereits in der 14. Mitt.; vgl. auch die pharmakologischen Untersuchungen von P. G. WASER<sup>17)</sup>.

3) Y. A. ARBUSOW & Y. A. OVCHINNIKOW, Chem. Abstr. 52, 8120 (1958).

4) Eine vollständige Literaturübersicht bis 1946 haben D. E. WOLF & K. FOLKERS gegeben in Organic Reactions VI, 410, J. Wiley, N. Y. 1951.

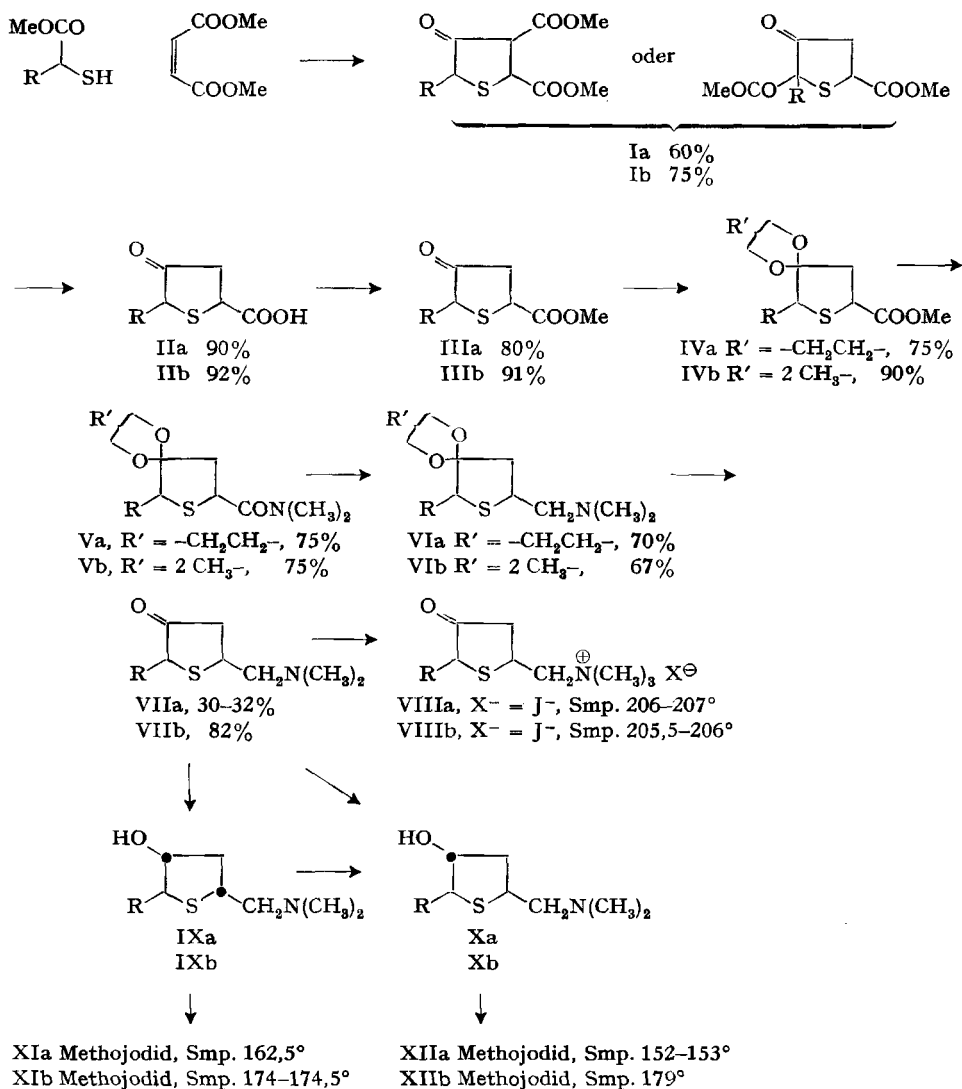
5) P. KARRER & H. SCHMID, Helv. 27, 124 (1944); vgl. auch S. RUHEMANN, J. chem. Soc. 93, 621 (1908); 95, 117 (1909).

6) H. FIESELMANN & P. SCHIPPRAK, Chem. Ber. 87, 835 (1954).

7) G. ZWICKY, P. WASER & C. H. EUGSTER, Helv. 42, 1177 (1959).

Reaktionsschema

Serie a: R = H; Serie b: R = CH<sub>3</sub>



a) *Synthese der C-Desmethyl-thiomuscarine (R = H)*. Die Veresterung von II erfolgte nach der bequemen Vorschrift von CLINTON & LASKOWSKI<sup>8)</sup>. Vor der Aminolyse des Esters IIIa musste die Ketogruppe geschützt werden. Die Ketalisierung mit Äthylenglykol nach der Technik von SALMI<sup>9)</sup> verlief glatt, hingegen bereitete die Abspaltung der Schutzgruppe nach erfolgter Reduktion des Amides grössere Schwierigkeiten. Reproduzierbare Ausbeuten konnten nur durch Kochen mit halb-

<sup>8)</sup> R. O. CLINTON & S. C. LASKOWSKI, J. Amer. chem. Soc. 70, 3135 (1948).

<sup>9)</sup> E. J. SALMI, Ber. deutsch. chem. Ges. 71, 1803 (1938).

konzentrierter Salzsäure erhalten werden, während Umketalisierungsversuche sowie Spaltungen mit Schwefelsäure oder mit Ionenaustauschern erfolglos blieben. Unter den erwähnten harten Bedingungen trat aber bereits weitgehende Zersetzung ein. (Viel besser dürfte sich das in der b-Reihe ( $R = CH_3$ ) angewendete Dimethylketal bewähren.)

Das farblose Aminoketon VIIa ist recht oxydationsempfindlich; es verfärbt sich bald nach gelb und rot. Seine wohlkristallisierten quaternären Salze hingegen sind stabil.

Die  $LiAlH_4$ -Reduktion des Thiophanons VIIa lieferte die beiden epimeren Alkohole IXa und Xa laut gas-chromatographischer Analyse im Verhältnis von 70% *cis* zu 30% *trans*. Die Verhältnisse entsprechen somit denen in der Furanreihe<sup>7)</sup>. Das Gemisch der isomeren Alkohole kristallisierte, während die reine *trans*-N-Norbase (die Bezeichnung Nor- bezieht sich in dieser Arbeit immer auf N-Desmethyl) ölig blieb. Die Trennung erfolgte durch Säulenchromatographie an Aluminiumoxid mit Hexan und steigenden Mengen an Chloroform und Methanol als Zusätzen, analog dem Verfahren, das früher die erstmalige Trennung und Reindarstellung aller Muscarinisomeren erlaubt hatte<sup>10)</sup>. Die beiden Isomeren können im Gas-Chromatogramm sowie im Infrarot bequem unterschieden werden. Die *trans*-Verbindung weist erwartungsgemäss bei genügender Verdünnung eine «freie» OH-Schwingung bei  $2,76 \mu$  ( $3623 \text{ cm}^{-1}$ ) auf, während die *cis*-Verbindung eine durch

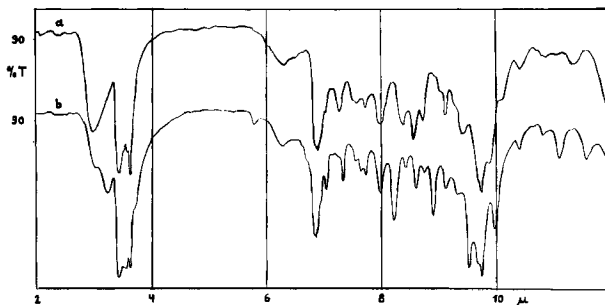


Fig. 1. IR-Spektren (PERKIN-ELMER 21; in  $CCl_4$ )  
a) Xa, b) IXa

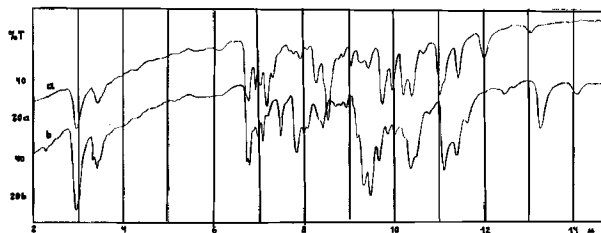


Fig. 2. IR-Spektren (PERKIN-ELMER 21; in KBr)  
a) Methojodid von XIIa, b) Methojodid von XIa

<sup>10)</sup> C. H. EUGSTER, F. HÄFLIGER, R. DENSS & E. GIROD, *Helv.* **41**, 205, 705 (1958); G. ZWICKY, P. WASER & C. H. EUGSTER, *Helv.* **42**, 1177 (1959). Die Methode ist auch von E. HARDEGGER und Mitarbeitern übernommen worden (*Helv.* **44**, 1157 (1962)).

intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zum Stickstoff stark verschobene, in der Intensität konzentrationsunabhängige Bande bei  $3,15 \mu$  ( $3175 \text{ cm}^{-1}$ ) zeigt. Es sei allerdings betont, dass die Trennung der Isomeren bedeutend weniger glatt verlief als in der Tetrahydrofuranreihe. Die Methojodide sind wiederum stabil und prächtig kristallisiert. Um für pharmakologische Untersuchungen völlig isomerenfreie Salze zu erhalten, wurden die quaternisierten Norbasen über die Toluyltartrate fraktioniert. Infrarotspektren von IXa bis XIIa siehe Figuren 1 und 2.

b) *Synthesen in der Thiomuscarinreihe* ( $R = \text{CH}_3$ ). Die Herstellung des als Ausgangsmaterial benötigten Thiomilchsäure-methylesters nach FRIEDLÄNDER<sup>11)</sup> wurde von uns verbessert. Alle nachfolgenden Stufen verliefen in guten Ausbeuten. Erwähnenswert ist die sehr gut verlaufende Ketalisierung mit Orthoameisensäureester sowie die bereits mit 0,5 N HCl mögliche Spaltung des Ketalamins VIb zum Aninoketon VIIb. Letzteres ist wiederum recht oxydationsempfindlich. Das zu erwartende Vorkommen von Stereoisomeren bei diesen Verbindungen wurde bei VIIb genauer untersucht. Wir konnten aber bei der Destillation in der Drehbandkolonne (ca. 30 theoretische Böden), bei Gas-Chromatogrammen sowie in Adsorptionschromatogrammen an Aluminiumoxid nur ein Isomeres feststellen. Ferner wiesen alle daraus hergestellten Derivate und Salze (Phenylsemicarbazon, Hydrogenoxalat, Hydrochlorid, Methojodid) scharfe und konstante Schmelzpunkte auf. Wir nehmen deshalb an, dass unsere Synthese schlussendlich sterisch einheitlich verlief. (Isomerisationsversuche von VIIb waren nicht erfolgreich.) Da nun der Ketalester IVb wohl kaum sterisch einheitlich ist, muss offenbar beim Umsatz mit Dimethylamin oder bei der Reduktion des Amides mit  $\text{LiAlH}_4$  eine Isomerisation eingetreten sein. Das N-Norketon VIIb gab bei der Reduktion zwei isomere Alkohole IXb und Xb im Verhältnis 1:1 (gaschromatographischer Nachweis). Sie unterscheiden sich durch *cis*- und *trans*-Stellung von OH- und Dimethylaminomethyl-Gruppe. Eine saubere Trennung der beiden Isomeren war schwieriger als in der C-Desmethylreihe. Die reinen N-Norbasen sind kristallisiert, wobei die *trans*-Verbindung durch die Bildung eines stabilen Hydrates auffällt. Auch hier sind die Methojodide ausgezeichnet kristallisiert. Infrarotspektren von IXb bis XIIb siehe Figuren 3 und 4.

*Bemerkungen.* – 1) Die Arbeit wurde durch den widerlichen Geruch einzelner Verbindungen nicht unwesentlich erschwert. Besonders schwer zu ertragen ist der

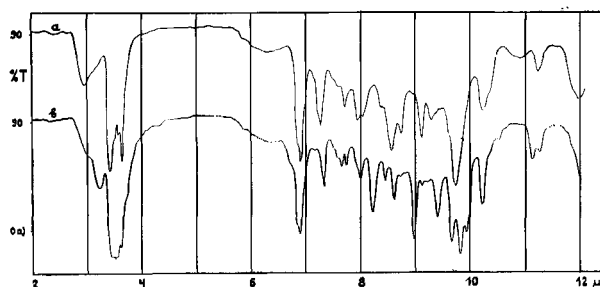


Fig. 3. IR.-Spektren (PERKIN-ELMER 21; in  $\text{CCl}_4$ )

a) Xb, b) IXb

<sup>11)</sup> P. FRIEDLÄNDER, Ber. deutsch. chem. Ges. 34, 1066 (1906); P. FRIEDLÄNDER & A. CHWALA, Mh. Chem. 28, 250 (1907).

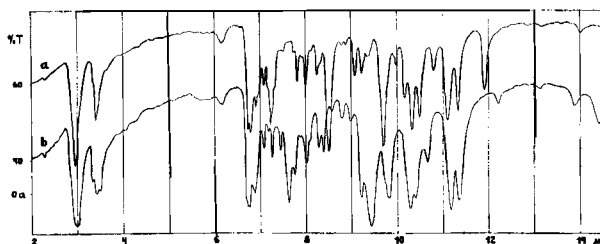


Fig. 4. IR-Spektren (PERKIN-ELMER 21; in KBr)  
a) Methoiodid von XIIb, b) Methoiodid von XIb

Geruch des Thiomilchsäureesters. Schwerer flüchtige Verbindungen dieser Reihe wiesen keine übertrieben starken Gerüche mehr auf. Die für die Umsetzungen benutzten Geräte wurden jeweils sofort nach Gebrauch in Chlorkalklösung eingetaucht.

2) Es steht noch nicht fest, ob den Verbindungen VIIb und VIIIb Muscaron- oder *allo*-Muscaron-Konfiguration zukommt. TURNER & HILL<sup>12)</sup> haben zwar gezeigt,

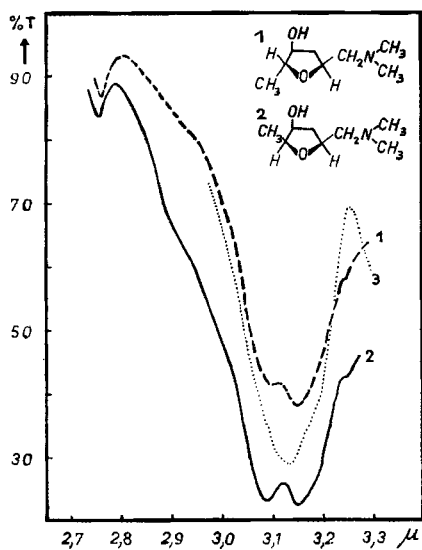


Fig. 5. IR-Spektren in  $CCl_4$

Kurve 1: *dl*-*allo*-Normuscarin,  $c=0,17\%$ ,  
10 mm Zelle,  $\lambda_{max}$  2,755  $\mu$  ( $3630\text{ cm}^{-1}$ )  
3,09  $\mu$  ( $3236\text{ cm}^{-1}$ )  
3,15  $\mu$  ( $3175\text{ cm}^{-1}$ )

Kurve 3: *dl*-*allo*-Normuscarin,  $c=0,017\%$ ,  
100 mm Zelle,  $\lambda_{max}$  3,13  $\mu$  ( $3195\text{ cm}^{-1}$ )

Kurve 2: *dl*-*epi*-Normuscarin,  $c=0,18\%$ ,  
10 mm Zelle.

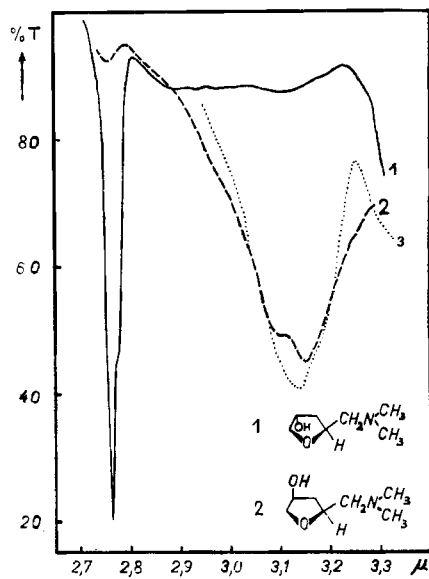


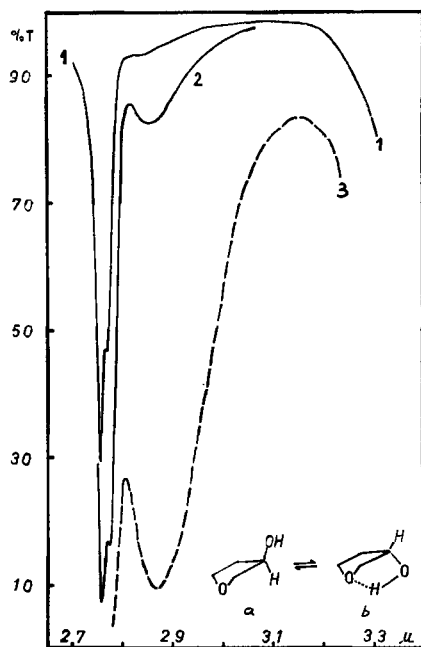
Fig. 6. IR-Spektren in  $CCl_4$

Kurve 1: *dl*-*trans*-Nor-desmethylnuscarin,  
 $c=0,03\%$ , 100 mm Zelle,  
 $\lambda_{max}$  2,764  $\mu$  ( $3617\text{ cm}^{-1}$ )  
2,777  $\mu$  ( $3603\text{ cm}^{-1}$ )

Kurve 2: *dl*-*cis*-Nor-desmethylnuscarin,  
 $c=0,2\%$ , 10 mm Zelle,  
 $\lambda_{max}$  3,10  $\mu$  ( $3226\text{ cm}^{-1}$ )  
3,15  $\mu$  ( $3175\text{ cm}^{-1}$ )

Kurve 3: *dl*-*cis*-Nor-desmethylnuscarin,  
 $c=0,0135\%$ , 100 mm Zelle,  
 $\lambda_{max}$  3,135  $\mu$  ( $3190\text{ cm}^{-1}$ )

<sup>12)</sup> R. J. TURNER & A. J. HILL, J. org. Chemistry 14, 476 (1949).

Fig. 7. IR.-Spektren in  $\text{CCl}_4$ 

- Kurve 1:  $\beta$ -Hydroxytetrahydrofuran,  $c=0,011\%$ , 100 mm Zelle,  $\lambda_{max}$  2,758  $\mu$  ( $3625\text{ cm}^{-1}$ )  
 2,768  $\mu$  ( $3612\text{ cm}^{-1}$ )  
 Kurve 2:  $\beta$ -Hydroxytetrahydrofuran,  $c=0,028\%$ , 100 mm Zelle  
 Kurve 3:  $\beta$ -Hydroxytetrahydrofuran,  $c=0,13\%$ , 100 mm Zelle,  $\lambda_{max}$  2,875  $\mu$  ( $3478\text{ cm}^{-1}$ )

dass sich *cis*-2,5-Dicarbomethoxy-thiophan mit Alkali in die *trans*-Verbindung umlagert. Daraus könnte mit Vorbehalt geschlossen werden, dass den Alkoholen IXb und XIb die Konfiguration eines *allo*-Thiomuscarins, den Alkoholen Xb und XIIb hingegen die des *epiallo*-Thiomuscarins zukommt. Wir untersuchen gegenwärtig dieses Problem.

3) Die Infrarotbanden der Thiophanone sind gegenüber den Tetrahydrofuranonen um etwa  $24\text{ cm}^{-1}$  nach tieferen Frequenzen verschoben.

4) Die Infrarotspektren der Alkohole wurden im Bereich 2,6 bis 3,3  $\mu$  in hohen Verdünnungen am Spektrophotometer BECKMAN DK2 ausgemessen. In diesem Bereich ist das Auflösungsvermögen des Quarzprismas noch ausgezeichnet. Der nicht unbeträchtliche Streulichtanteil kann mit einem Germaniumfilter stark reduziert werden. Wir haben meist mit 10 oder 100 mm langen Zellen gearbeitet<sup>13</sup>). Spektren, die auf diese Art ausgemessen werden, unterscheiden sich oft überraschend

<sup>13</sup>) Es wurden Spezialküvetten aus Infrasil verwendet. In vielen Fällen genügt auch eine Länge von 10 mm, doch lässt die 100-mm-Zelle intermolekulare Assoziationseffekte sicherer ausschliessen, weil man mit 10fach geringeren Konzentrationen messen kann. Das wirkt sich auch vorteilhaft für schwerlösliche Substanzen aus (d.h. mit einer Löslichkeit von 5 bis 10 mg auf 100 ml Tetrachlorkohlenstoff). Zur Kontrolle wurden einige Substanzen, die von L. P. KUHN<sup>14</sup>) unter Verwendung von LiF-Prismen ausgemessen worden waren, aufgenommen; die Übereinstimmung war ausgezeichnet.

stark von denen, die mit den üblichen Konzentrationen mit der NaCl-Optik erhalten werden<sup>14</sup>).

Alle Verbindungen mit *cis*-ständiger OH-Gruppe (siehe Figuren 5, 6, 9) weisen die durch Brückenbindung zum Stickstoff (siebengliedrige Brücke!) sehr stark verschobene, breite OH-Bande um  $3,1 \mu$  ( $3226 \text{ cm}^{-1}$ ) auf. Diese ist in allen untersuchten Tetrahydrofuran-Verbindungen im Konzentrationsbereich um 0,2% aufgespalten (Banden bei  $3,09 \mu$  ( $3236 \text{ cm}^{-1}$ ) und  $3,15 \mu$  ( $3175 \text{ cm}^{-1}$ ), in grösserer Verdünnung (ca. 0,01%) jedoch einfach:  $3,13$  bis  $3,14 \mu$  ( $3195$  bis  $3185 \text{ cm}^{-1}$ ). Wir haben keine gesicherte Erklärung für diese Erscheinung. Alle *cis*-Verbindungen weisen ferner eine schwache Bande bei  $2,75 \mu$  ( $3636 \text{ cm}^{-1}$ ) auf. Sie rührt kaum von einer freien OH-Bande her, sondern viel eher von einer kurzen (fünfgliedrigen) Brücke zum Äthersauerstoff<sup>14</sup>). Dieselbe Bande tritt auch im unsubstituierten  $\beta$ -Hydroxytetrahydrofuran selbst auf (hergestellt nach<sup>15</sup>). Ihre Aufspaltung beruht möglicherweise auf einem bestehenden Gleichgewicht zwischen den Formen a und b (siehe Fig. 7).

Alle Verbindungen mit *trans*-ständigen OH- und Amino-Gruppen zeigen nur die sehr schmale Bande im Bereich von  $2,77 \mu$  ( $3610 \text{ cm}^{-1}$ ). Auch sie ist meist aufgespalten, am deutlichsten beim *epiallo*-N-Normuscarin, das eine zur OH-Gruppe *cis*-ständige Methylgruppe aufweist; siehe die Figuren 6 und 8.

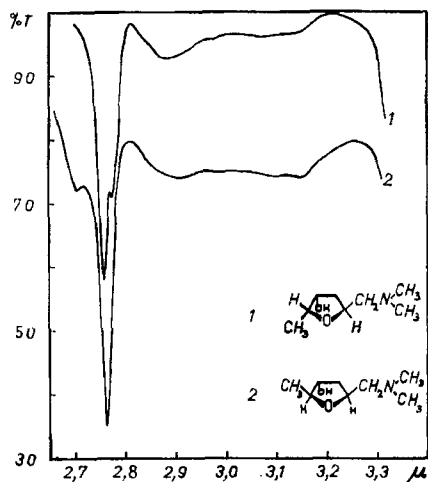


Fig. 8. IR.-Spektren in  $\text{CCl}_4$

Kurve 1: *dl*-epiallo-Normuscarin,  
 $c=0,17\%$ , 10 mm Zelle,  
 $\lambda_{\text{max}} 2,76/2,775 \mu$  ( $3623/3604 \text{ cm}^{-1}$ )

Kurve 2: (+)-Normuscarin,  
 $c=0,16\%$ , 10 mm Zelle,  
 $\lambda_{\text{max}} 2,76 \mu$  ( $3623 \text{ cm}^{-1}$ )

<sup>14</sup>) L. P. KUHN, J. Amer. chem. Soc. 74, 2492 (1952); 76, 4323 (1954). Vgl. auch die Ausführungen von G. EGLINTON, Unicam Spectrovision 9 (1960), über Messungen von OH-Banden mit einem Gitterspektrographen.

<sup>15</sup>) W. REPPE und Mitarbeiter, Liebigs Ann. Chem. 586, 112 (1955).

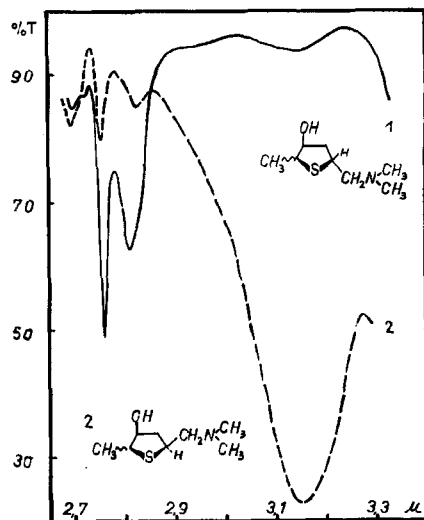


Fig. 9. IR.-Spektren in  $\text{CCl}_4$

Kurve 1: *trans*-Norbase Xb,  $c=0,026\%$ ,  
 $\lambda_{\text{max}} 2,76/2,814 \mu$  ( $3623/3553 \text{ cm}^{-1}$ ) 100 mm  
 Zelle,

Kurve 2: *cis*-Norbase IXb,  $c=0,03\%$ ,  
 100 mm Zelle,  
 $\lambda_{\text{max}} 2,758/2,828/3,15 \mu$  ( $3624/3535/3175 \text{ cm}^{-1}$ )

Die in manchen Spektren auftretende geringe Absorption bei  $2,70 \mu$  ( $3704 \text{ cm}^{-1}$ ) ist auf Feuchtigkeitsspuren zurückzuführen.

Bei den Hydroxythiophanen tritt eine neue Bande bei  $2,81 \mu$  ( $3559 \text{ cm}^{-1}$ ) bis  $2,83 \mu$  ( $3534 \text{ cm}^{-1}$ ) auf, siehe Fig. 9. Wir nehmen an, dass es sich um eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zum Schwefel handelt. Solche Brücken sind bisher kaum bekannt geworden<sup>16</sup>).

5) Während in der Tetrahydrofuranreihe reine N-Norbasen durch Pyrolyse ihrer Methochloride in kleiner Menge bequem gewonnen werden können, versagt diese Methode in der Thiophanreihe vollständig.

6) Ein Bericht über die pharmakologischen Eigenschaften einiger hier genannter Thiophane ist bereits von WASER veröffentlicht worden<sup>17</sup>).

*Zusatz bei der Korrektur* (29. VIII. 62): In einer soeben erschienenen Arbeit von A. LÜTT-RINGHANS und Mitarbeitern, Liebigs Ann. Chem. 653, 195 (1962), wird an mehreren Beispielen die Existenz intramolekularer Wasserstoffbrücken zum Sulfidschwefel bewiesen. Unsere Daten stehen in bester Übereinstimmung mit den Ergebnissen dieser Autoren.

Herrn H. FROHOFER und den übrigen Mitarbeitern unseres mikroanalytischen Laboratoriums danken wir für Analysen und Aufnahmen von Infrarotspektren am PERKIN-ELMER 21. Der J. R. GEIGY A. G., Basel, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil

Die Smp. wurden in offenen Röhrchen bestimmt und sind nicht korrigiert. Infrarotspektren sind im Bereich von 2 bis  $15 \mu$  am PERKIN-ELMER-Spektrophotometer Modell 21 mit der NaCl-Optik gemessen worden. Für den Bereich von  $2,6$  bis  $3,25 \mu$  wurde auch das BECKMAN-Spektrophotometer DK2 mit Quarzoptik benutzt (Bedingungen: speed 5, scale 2x, sensitivity 60, period 0,2, PbS-Zelle, Germaniumfilter. Alle Messungen in reinstem  $\text{CCl}_4$ ). Gas-chromatographische Trennungen wurden am PERKIN-ELMER-Fraktometer mit einer 2-m-Säule mit «Carbowax» als stationärer Phase (Säule K) bei  $160^\circ$  mit Helium (Druck 1,5 atm) als Trägergas durchgeführt.

#### Synthese der stereoisomeren Desmethyl-thiomuscarine (R = H)

1) 2,3 bzw. 2,5-Dicarbomethoxy-thiophanon-(4) (Ia). In einem 2-l-Dreihalskolben, der mit Rückflusskühler, Tropftrichter und Stickstoffeinleitungsrohr versehen war, wurden 60,2 g alkoholfreies Natriummethylat in 185 ml absolutem Benzol suspendiert. Hierauf liessen wir 117 g Thio-glykolsäure-methylester, gelöst in 110 ml absolutem Benzol, unter Rühren und Einleiten von reinem Stickstoff zutropfen. Anschliessend folgten in gleicher Weise 157 g Maleinsäure-dimethylester, gelöst in 0,91 l absolutem Benzol. Die Lösung färbte sich orangefarben. Es folgte nun eine Zugabe von 22 Tropfen Methanol. Dann erhitzen wir den Ansatz während 2 Std. unter Rückfluss (Bildung eines Niederschlages). Nach dem Erkalten wurde die Mischung im Scheidetrichter mehrmals mit Wasser ausgezogen. Die vereinigten wässrigen Extrakte wuschen wir mit Benzol. Dann wurden sie mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert. Das Kondensationsprodukt schied sich nun als rotbraunes Öl aus. Es wurde in Benzol aufgenommen. Nach Waschen der benzolischen Lösung mit Wasser und Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Das zurückbleibende Öl wurde im Krakenkolben mit aufgesetzter 10-cm-VIGREUX-Kolonne destilliert. Sdp.  $103\text{--}105^\circ / 0,001 \text{ Torr}$ . Blassgelbes Öl. Ausbeute 60% (Literatur<sup>9</sup>) 30%).

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_5\text{S}$  (218,2) Ber. C 44,03 H 4,62% Gef. C 43,76 H 4,77%

2) 2-Carboxy-thiophan-4-on (IIa), siehe<sup>6</sup>).

3) 2-Carbomethoxy-thiophan-4-on (IIIa). In einem 500-ml-Rundkolben wurden 82 g rohes Carboxythiophanon, 54 g absolutes Methanol, 168 ml 1,2-Dichloräthan und 5,7 ml konz. Schwefelsäure 17 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nachher wusch man die Lösung mit Wasser, Sodalösung und wiederum mit Wasser. Das Dichloräthan wurde über eine Kolonne entfernt. Bei  $102\text{--}103^\circ /$

<sup>16</sup>) G. C. PIMENTEL & A. L. McCLELLAN, The Hydrogen Bond, W. H. FREEMAN, San Francisco 1960, S. 201; M. P. MERTES, J. org. Chemistry 26, 5236 (1961).

<sup>17</sup>) P. G. WASER, Experientia 16, 347 (1960); 17, 300 (1961).



0,05 Torr. gingen 72 g (80%) Ester als blassgelbes Öl über, das rasch durchkristallisierte. Nach Umlösen aus Cyclohexan-Äther farblose Nadeln, Smp. 42°. IR. ( $\text{CCl}_4$ ): 1739  $\text{cm}^{-1}$  (Ester + Carbonyl im Ring).

$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$  (160,1) Ber. C 45,01 H 4,99  $\text{OCH}_3$  19,37% Gef. C 45,09 H 4,84  $\text{OCH}_3$  19,83%

4) *Äthylenketal IVa von IIIa*. 66 g Carbo-methoxy-thiophanon, 31 g Äthylenglykol, 660 ml absolutes Benzol und 1,5 ml konz. Schwefelsäure wurden in einem Kolben mit Wasserabscheider und Rückflusskühler während 9 Std. erhitzt (11 ml Wasser abgeschieden). Dann wurde die Lösung mit Wasser gewaschen und eingedampft. Den Rückstand destillierte man im Kugelrohr. Sdp. 75–85° (Luftbadtemperatur) / 0,001 Torr. Ausbeute 70 bis 75%. Kristallisation beim Aufbewahren bei  $-10^\circ$ .

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4\text{S}$  (204,24) Ber. C 47,07 H 5,87% Gef. C 47,06 H 6,04%

5) *Umsatz von IVa mit Dimethylamin zu Va*. 38,2 g Äthylenketal IVa wurden mit 15,2 g wasserfreiem Dimethylamin in einem Bombenrohr 13 Std. auf 110° erhitzt. Es entstand eine braune Lösung. Nach Entfernen des überschüssigen Dimethylamins fraktionierte man den Rückstand im Kragenkolben mit 10-cm-VIGREUX-Kolonnen. Gelbes, dickflüssiges Öl, Sdp. 135 bis 140° / 0,001 Torr. Ausbeute 75%. Es wurde als Rohprodukt weiterverarbeitet.

6) *Reduktion von Va mit  $\text{LiAlH}_4$  zu VIa*. Zu einer filtrierten ätherischen Lösung von 8,5 g  $\text{LiAlH}_4$  in 250 ml Äther wurde unter Rühren und Eiskühlen 30,5 g Ketal Va, gelöst in 230 ml Äther-Tetrahydrofuran (1:1), getropft. Nachher wurde 5 Std. unter Rückfluss erhitzt. Überschüssiges  $\text{LiAlH}_4$  zersetzte man unter Eiskühlung mit 100 ml 70-proz. Methanol. Dann wurde durch eine Schicht Celite abgesaugt und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Destillation im Kugelrohr gab ein hellgelbes Öl mit Sdp. 75 bis 85° (Luftbadtemperatur) / 0,001 Torr. Ausbeute 70%. Es wurde in diesem Rohzustand weiterverarbeitet.

7) *2-Dimethylaminomethyl-thiophan-4-on (VIIa)*. Man erhitzte 15,3 g Ketal VIa mit 240 ml halbkonzentrierter Salzsäure 20 Minuten auf dem Wasserbad. Das braune Gemisch wurde sofort auf 5 bis 10° abgekühlt und dann unter Eiskühlung mit eiskalter 30-proz. Natronlauge auf pH 9 gebracht. Es schied sich ein gelbes Öl aus, das in Äther aufgenommen wurde. Nach üblicher Aufarbeitung wurde im Kugelrohr destilliert. Sdp. 40 bis 50° (Luftbad) / 0,001 Torr. Ausbeute an farblosem Öl 30 bis 32%. An der Luft bald gelb, dann rot. IR. ( $\text{CCl}_4$ ): 1733  $\text{cm}^{-1}$ .

$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{ONS}$  (159,25) Ber. C 52,80 H 8,23 N 8,80% Gef. C 52,86 H 8,41 N 8,54%

8) Das *Methojodid VIIIa* wurde in Äther wie üblich mit Methyljodid unter Lichtausschluss hergestellt. Farblose Kristalle aus 90-proz. Methanol, Smp. 206 bis 207°.

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{ONJS}$  (301,20) Ber. C 31,90 H 5,36 N 4,65% Gef. C 31,91 H 5,34 N 4,42%

Das *Methochlorid* wurde aus dem Methojodid durch Austausch an Amberlite IRA 400 ( $\text{Cl}^-$ ) hergestellt. Blättchen aus Alkohol-Äther; äusserst hygroskopisch.

9) *Dimethylaminomethyl-hydroxy-thiophan IXa und Xa*. In einem 250-ml-Dreihalskolben mit Thermometer, Rührer und Tropftrichter wurden zur klaren Lösung von 1,56 g  $\text{LiAlH}_4$  in 50 ml Äther bei  $-60^\circ$  bis  $-70^\circ$  unter Rühren 4,1 g Keton VIIa, gelöst in 60 ml absolutem Äther, getropft. Nachher rührte man noch 2 Std. in der Kälte weiter. Bei  $-20^\circ$  fügte man 20 ml Essigester zu. Dann wurde in 115 ml eiskalte 15-proz. Natronlauge eingerührt. Nach Filtration durch Celite trennte man die Ätherphase ab. Die wässrige Schicht wurde dann noch mehrmals mit Methylenchlorid ausgezogen. Nach dem Waschen und Eindampfen der Extrakte wurde im Vakuum destilliert: Sdp. 40 bis 80° (Luftbadtemperatur, Kugelrohr) / 0,001 Torr. Farbloses Öl; Ausbeute 73%. Nach kurzer Zeit Erstarren. Gelbfärbung an der Luft. Nach Umkristallisation aus Äther-Petroläther Smp. 42,5 bis 43°.

$\text{C}_7\text{H}_{16}\text{ONS}$  (161,27) Ber. C 52,12 H 9,37 N 8,69% Gef. C 52,47 H 9,07 N 8,76%

10) *Trennung der N-Norbasen durch Chromatographie* (s. Tabelle). 200 g Alox (Akt. I, MERCK n. BROCKMANN) wurden mit 8 ml Wasser wie üblich desaktiviert und darauf mit Hexan in ein Rohr  $2,5 \times 55$  cm eingeschlämmt. Nach Vorwaschen mit 2 l Hexan wurden 2,5 g N-Norbasen, gelöst in 6 ml Hexan-Chloroform (2:1), aufgetragen. Bei der Elution wurden Fraktionen zu 50 ml aufgefangen. Die Tropfgeschwindigkeit pro Fraktion betrug ungefähr 30 Min.

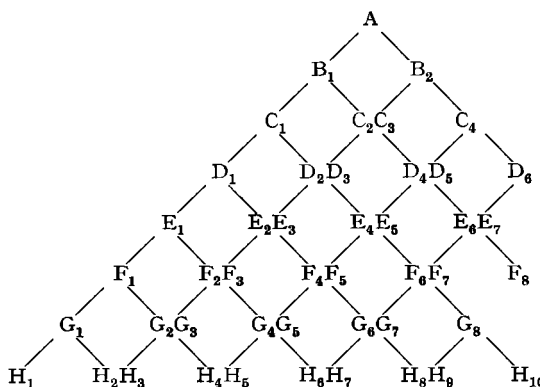
Das geschilderte Chromatogramm stellt das beste aus einer ganzen Reihe dar. In verschiedenen anderen Trennversuchen wurde keine so gute Aufteilung erzielt. Es zeigte sich auch, dass die N-Norbasen beim Chromatographieren z. T. verändert worden waren.

Fraktion	eluiert mit	Gewicht
1–13	<i>n</i> -Hexan . . . . .	<i>nil</i>
14–15	Hexan mit 10% Chlf.	0,001 g
16–17	Hexan mit 15% Chlf.	0,002 g
18	Hexan mit 20% Chlf.	0,002 g
19–33	Hexan mit 25% Chlf.	1,705 g
34–41	Hexan mit 30% Chlf.	0,609 g
42	Hexan mit 50% Chlf.	0,001 g
43–45	Chloroform . . . . .	0,003 g
46–50	Methanol. . . . .	0,263 g

Fraktionen		
Nr.	Gewicht	enthaltend
1–24	0,149 g	unreine Substanz
25–32	1,339 g	krist. <i>cis</i> -Verb., fast rein
33–47	0,895 g	Mischung von Norbasen
48	0,140 g	<i>trans</i> -Verb., fast rein
49–50	0,002 g	unreine Substanz

Keine gute Auftrennung erzielten wir durch fraktionierte Kristallisation der Methojodide nach dem Dreieckschema (siehe Schema S.12). Z. B. wiesen die Fraktionen E<sub>1</sub> und E<sub>7</sub> nur geringe Schmelzpunktsunterschiede auf. Es war immerhin eine gewisse Anreicherung von *trans*-Methojodid in der Spitze (E<sub>1</sub>), sowie von *cis*-Methojodid am Ende (E<sub>7</sub>) zu bemerken. Ebenfalls schlecht eigneten sich die Tetraphenylboranate der quaternären Basen zur fraktionierten Kristallisation.

11) *cis*-Desmethyl-thiomuscarin. Die Fraktionen 25 bis 32 aus dem Chromatogramm wurden im Kugelrohr bei 35 bis 45° (Luftbad) / 0,001 Torr. destilliert. Man erhielt ein blassgelbes Öl, das sich beim Stehen nach kurzer Zeit verfestigte. Laut IR. enthielt es noch etwas einer *trans*-Verbindung. Zur Reinigung wurde es mit Methyljodid auf übliche Art quaterniert: Smp. 160°. 1,5 g des Methojodides wurden in heissem 80-proz. Isopropanol gelöst und mit einer Lösung von 1,95 g *L*-Di-*p*-toluyl-weinsäure in 10 ml warmem Isopropanol versetzt. Das Tartrat schied sich langsam aus. Smp. 144–146°. Es wurde nach dem folgenden Dreieckschema umkristallisiert:



Kristallisation der Di-*p*-toluyl-tartrate der quaternären Basen

Smp. der Fraktion H<sub>1</sub>: 161°; H<sub>3</sub>: 160,5°; H<sub>5</sub>: 160,5°; H<sub>7</sub>: 162°; H<sub>9</sub>: 147–152°.

Die Fraktionen H<sub>1</sub> bis H<sub>9</sub> wurden einzeln an einer Säule Amberlite IRA 400 (J<sup>-</sup>) in das Jodid zurückverwandelt. Nach einmaliger Umkristallisation aus Methanol-Äther: Jodid aus H<sub>1</sub> Smp. 161–161,5°, aus H<sub>3</sub> 160–161°, aus H<sub>5</sub> 160,5–161°, aus H<sub>7</sub> 161,5–162°, aus H<sub>9</sub> 157,5–158,5°. Die IR.-Spektren der Iodide der Fraktionen H<sub>1</sub> bis H<sub>7</sub> wiesen keine Unterschiede auf. Diese Fraktionen wurden vereinigt und noch 6mal umkristallisiert. Reines *cis*-Methojodid: Smp. 162,5° (farblose, feine Nadeln). Eine Spaltung in Antipoden ist bei der fraktionierten Kristallisation nicht eingetreten, denn es konnte keine Drehung im Polarimeter festgestellt werden.

C <sub>8</sub> H <sub>18</sub> ONJS	Ber. C 31,69	H 5,99	N 4,62	J 41,86%
(303,21)	Gef. " 32,06	" 6,04	" 4,73	" 42,37%

*Methochlorid*, durch Austausch an Amberlite IRA 400 (Cl<sup>-</sup>). Smp. 201° (Vakuum) nach Kristallisation aus Isopropanol. Filzige, hygroskopische Nadelchen.

C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>ONCIS Ber. C 45,37 H 8,57 N 6,62 S 15,14%  
(211,76) Gef. " 45,32 " 8,67 " 6,32 " 14,70%

12) *trans-Desmethyl-thiomuscarin*. Die Fraktion 48 aus dem Säulenchromatogramm wurde im Kugelrohr bei 50 bis 60° (Luftbadtemperatur) / 0,001 Torr. destilliert. Das erhaltene Öl kristallisierte bei -20°.

C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>ONS (161,27) Ber. C 52,12 H 9,37 N 8,69% Gef. C 52,20 H 8,94 N 8,76%

*Methojodid*, auf übliche Weise in Äther mit Methyljodid hergestellt, Smp. 152–153° (aus Methanol-Äther). Keine Depression mit *cis*-Methojodid (Smp. 154–158°).

C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>ONJS Ber. C 31,69 H 5,99 N 4,62 J 41,86%  
(303,21) Gef. " 31,46 " 6,12 " 4,32 " 42,03%

*Methochlorid*, durch Ionenaustausch hergestellt, Smp. 188° (Vakuum), aus Isopropanol-Äther. Feine, filzige, hygroskopische Kristalle.

C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>ONCIS Ber. C 45,37 H 8,57 N 6,62 S 15,14%  
(211,76) Gef. " 45,29 " 8,82 " 6,26 " 15,17%

*Papierchromatogramme* (WHATMAN Nr. 1), *absteigend*

Rf	Methochloride		natürl. Muscarinchlorid
	<i>cis</i>	<i>trans</i>	
Lösungsmittel 14 . .	0,35	0,34	0,42
Lösungsmittel 16 . .	0,22	0,21	0,28

Lgm. 14: *s*-Butanol, abs. Äthanol, Eisessig, Wasser (15:5:1:5)

Lgm. 16: *s*-Butanol, 95-proz. Äthanol, NH<sub>3</sub> - H<sub>2</sub>O(1:9) (5:1:1).

### Synthese der stereoisomeren 5-Dimethylaminomethyl-2-methyl-thiophan-3-ole

1) *Thiomilchsäure* (verbesserte Vorschrift von FRIEDLÄNDER<sup>11)</sup>). In einer Kasserolle werden 275 g Na<sub>2</sub>S·9H<sub>2</sub>O mit 26,7 g Schwefelblüte zusammengeschmolzen. In die noch warme Lösung lässt man 250 g käufliche, flüssige  $\alpha$ -Brompropionsäure, die mit fester Soda genau neutralisiert worden war, unter Rühren langsam zulaufen. Die Umsetzung mit dem Sulfid vollzieht sich mit starker Wärmeentwicklung. Dann erhitzt man noch wenige Min. zum Sieden. Nach Abkühlen werden 0,9 l Wasser und portionenweise 0,4 l konz. HCl zugefügt. Dabei entwickelt sich viel H<sub>2</sub>S, und Schwefel scheidet sich ab. Man filtriert durch Celite. Das kargelbe Filtrat, das die gebildete Dithiomilchsäure enthält, versetzt man portionenweise innerhalb von 15 Min. mit 300 g Zinkstaub (Analysenqualität). Dann wird sofort in Eis gestellt und die klare, nun farblose Lösung mit Äther mehrmals ausgezogen. Ätherextrakte über MgSO<sub>4</sub> trocknen; Eindampfen; Rückstand durch eine kurze Kolonne destillieren. Sdp. 94–96° / 11 Torr. Ausbeute, bezogen auf Brompropionsäure, 50 bis 55% (Durchschnitt von 13 Ansätzen).

2) *Thiomilchsäure-methylester*. 250 g Thiomilchsäure, 200 g Methanol, 625 ml Dichloräthan und 6,1 ml konz. Schwefelsäure wurden 16 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nachher wusch man im Scheidetrichter mit Wasser, Sodalösung und wieder mit Wasser. Dann wurde eingedampft und der Rückstand fraktioniert: Sdp. 44–46° / 15 Torr. Ausbeute 85% (Durchschnitt von 7 Ansätzen).

3) *Ringschluss zum Thiophanon Ib*. In einem 3-l-Vierhalskolben mit Rührer, Tropftrichter, Rückflusskühler und N<sub>2</sub>-Einleitrohr rührte man 89,3 g feinpulvriges, alkoholfreies Natriummethylat und 270 ml Benzol. Unter Einleiten von N<sub>2</sub> tropften wir 200 g Thiomilchsäure-methylester, gelöst in 192 ml Benzol, und anschliessend 240 g Maleinsäure-dimethylester, gelöst in 1,42 l Benzol, zu. Die entstandene orangefarbene Lösung versetzte man mit 1 ml Methanol und erhitzte sie 3 Std. auf dem Wasserbad. Nach Abkühlen schüttelte man im Scheidetrichter mehrmals mit Wasser aus. Die Wasserextrakte säuerte man mit Salzsäure an, wobei sich ein rotbraunes Öl ausschied. Dieses nahmen wir in Benzol auf. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielten wir 70 bis 80%

(Durchschnitt von 8 Ansätzen) Dicarbonsäureester Ib, Sdp. 91 - 93° / 0,005 Torr. Das farblose Öl kristallisierte bald durch. Eine Analysenprobe wurde aus Methanol umkristallisiert: Smp. 76–77°.

$C_9H_{12}O_5S$	Ber. C 46,53	H 5,20	$OCH_3$ 26,72%
(232,26)	Gef. " 46,27	" 5,17	" 25,86%

4) 2-Methyl-5-carboxy-thiophan-3-on (IIb). 200 g 4,5- bzw. 2,5-Dicarbomethoxy-2-methylthiophan-3-on wurden mit 1,68 l 10-proz. wässriger Schwefelsäure drei Std. zum Sieden erhitzt. Dabei entstand eine homogene Lösung. Nach dem Abkühlen wurde sie mit Äther erschöpfend ausgezogen. Die vereinigten Auszüge wusch man mit Sole und trocknete sie über  $MgSO_4$ . Der Ester wurde nach der Fraktionierung als rasch erstarrendes Öl erhalten, Sdp. 100–123° / 0,001 Torr. Ausbeute in drei Ansätzen 90–95%. Nach Umkristallisation aus Benzol-Ligroin Smp. 61–62°.

$C_9H_8O_3S$ (160,19)	Ber. C 44,99	H 5,03%	Gef. C 44,99	H 5,10%
-----------------------	--------------	---------	--------------	---------

5) 2-Methyl-5-carbomethoxy-thiophan-3-on (IIIb). 426 g Säure IIb wurden mit 280 g Methanol, 0,87 l Dichloräthan und 29,2 ml konz. Schwefelsäure 16 Std. unter Rückfluss erhitzt. Hierauf wusch man wie üblich und trocknete über  $MgSO_4$ . Sdp. 79–85° / 0,7 Torr. Ausbeute 91%. IR. ( $CCl_4$ ): 1733  $cm^{-1}$  (Ringcarbonyl + Estercarbonyl).

$C_7H_{10}O_3S$	Ber. C 48,26	H 5,78	S 18,41	$OCH_3$ 17,82%
(174,22)	Gef. " 48,16	" 5,76	" 18,25	" 18,03%

Da hier Stereoisomere zu erwarten wären, (bei IIb wurden keine festgestellt), wurde eine Probe an einer Drehbandkolonne (n. ABEGG, BÜCHI, Flawil) mit einem Rücklaufverhältnis 30:1 fraktioniert, ohne dass aber Anhaltspunkte für ein Gemisch erhalten wurden: Fr. 1: Sdp. 139–144° / 24 Torr.,  $n_D^{19} = 1,4995$ ; Fr. 2: Sdp. 144–144,7° / 26 Torr.,  $n_D^{19} = 1,5000$ ; Fr. 3: Sdp. 145,4–146,2° / 27 Torr.,  $n_D^{19} = 1,5002$ ; Fr. 4: Sdp. 146,2° / 27 Torr.,  $n_D^{19} = 1,5000$ ; (Ausgangsmaterial  $n_D^{19} = 1,5008$ ).

6) Dimethylketal IVb. In einem 500-ml-Rundkolben wurden 50 g Ester IIIb mit 92,5 g reinstem, frisch destilliertem Orthoameisensäure-methylester und 60 g absolutem Methanol gemischt. Nach Zusatz von 12,5 ml absolutem Methanol, das bei 0° mit HCl-Gas gesättigt worden war, wurde die Mischung sofort genau 30 Min. auf dem lebhaft siedenden Wasserbad unter Rückfluss erhitzt. Dann goss man auf 0,1 kg zerstoßenes Eis. Unter Rühren wurde die Mischung mit 30-proz. NaOH auf pH 8 gebracht, wobei dafür Sorge getragen wurde, dass immer Eis vorhanden war. Hierauf extrahierte man viermal mit je 0,5 l Äther. Die vereinigten Extrakte wurden mit etwas Sole gewaschen und dann über  $MgSO_4$  getrocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers fraktionierte man durch eine 10 cm lange VIGREUX-Kolonne. Blassgelbes Öl, Sdp. 68–76° / 0,001 Torr. Ausbeute in 22 Versuchen 80–90%. Durch Fraktionierung in der Drehbandkolonne (Rücklaufverhältnis 20:1) liess sich das Produkt nicht eindeutig in Stereoisomere trennen:

Fr. 1: Sdp. 122,5–124° / 11 Torr.; Fr. 2: Smp. 124,0–124,5° / 11 Torr.; Fr. 3: Smp. 124,7–125,7° / 11 Torr.; Fr. 4: Smp. 126,0–128,2° / 11 Torr. Einsatz: 35 g; Fr. 1–4 zusammen 32 g. Die Siedepunktveränderungen koinzidierten von einer teilweise während des Destillierens eintretenden langsamen Methanolabspaltung herrühren. – Beim längeren Stehen erstarrte das Dimethylketal z. T. kristallin. IR. ( $CCl_4$ ): 1739  $cm^{-1}$ .

$C_9H_{16}O_4S$	Ber. C 49,06	H 7,32	$OCH_3$ 42,26%
(220,29)	Gef. " 49,22	" 7,31	" 41,36%

7) Amid Vb. In einem Bombenrohr wurden 25 g 2-Methyl-5-carbomethoxy-thiophan-3-on-dimethylketal mit 13 g wasserfreiem Dimethylamin 7 Std. auf 120° erhitzt. Nach Abkühlen und Öffnen des Rohrs wurde das überschüssige Dimethylamin im Vakuum entfernt und der braune, ölige Rückstand im Kragenkolben bei 114–126° / 0,0001 Torr. destilliert. Man erhielt ein gelbes, unangenehm riechendes Öl. Ausbeute in 17 Ansätzen 66–85%. Das Amid wurde ohne weitere Reinigung reduziert.

8) 2-Methyl-5-dimethylaminomethyl-thiophan-3-on-dimethylketal (VIb). In einem 4-l-Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und  $CaCl_2$ -Verschluss wurden 24,4 g  $LiAlH_4$  in 0,75 l klarer ätherischer Lösung vorgelegt. Unter Rühren und Eiskühlung liess man 100 g Amid Vb, gelöst in 1,2 l Tetrahydrofuran-Äther (1:1), langsam zutropfen. Dann wurde der Ansatz 3 Std. unter Rückfluss erhitzt und über Nacht stehengelassen. Unter Eiskühlung wurde hierauf das überschüssige  $LiAlH_4$  vorsichtig mit 70-proz. Methanol zersetzt. Nun filtrierte man durch Celite und wusch den Filterkuchen gründlich mit Äther aus. Im Filtrat wurden Äther und Tetrahydrofuran

im Vakuum weitgehend entfernt und dann das Amin durch erschöpfende Extraktion mit Äther gewonnen. Man erhielt nach der üblichen Behandlung ein unangenehm riechendes, orangegefärbtes Öl. Nach Destillation fast farblos, Sdp. 54–89° / 0,0001 Torr. Ausbeute in 7 Ansätzen 55–67%. Das Ketal ist luftempfindlich. Dieses noch unreine Produkt wurde jedoch zur Spaltung verwendet. (Es hat sich später gezeigt, dass es mit dem primären Alkohol, der durch Reduktion des Esters IV b entstanden, verunreinigt war).

9) *2-Methyl-5-dimethylaminomethyl-thiophan-3-on (VIIb)*. 60 g Ketal VI b wurden mit 1,5 l 0,5 N wässriger Salzsäure in einem 3-l-Erlenmeyer genau 30 Min. auf dem lebhaft siedenden Wasserbad erhitzt. Dann kühlte man in Eis und stimpfte die Säure durch Zugabe von 30-proz. Natronlauge ab. Bei pH 8 bis 9 wurde mit Äther erschöpfend ausgezogen. Die vereinigten Extrakte wurden mit etwas Sole gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Gelbes Öl nach Eindampfen, Sdp. 38–55° / 0,0001 Torr. (Kragenkolben mit 5 cm VIGREUX-Kolonne). Ausbeute in 3 Ansätzen 82%. Zur Reinigung wurde in der Drehbandkolonne (BÜCHI, System ABEGG, Rücklaufverhältnis 10:1) fraktioniert; die einzelnen Fraktionen wurden spektroskopisch (IR.), im Gas-Chromatogramm und durch Überführung in die Methojodide charakterisiert.

*Smp. des Methojodides* (nach Umkrist. aus 80-proz. Äthanol):

Fr. 1 (Sdp. 112,2–112,8° / 11 Torr):	199,5–200°
Fr. 2 (Sdp. 112,8–113° / 11 Torr):	201,5–202,5°
Fr. 3 (Sdp. 113–113,2° / 11 Torr):	202–203°
Fr. 4 (Sdp. 113,2–114° / 11 Torr):	205,5–206°

Trotz dem deutlichen Gang in den Schmelzpunkten konnten weder im IR. noch in Gas-Chromatogrammen wesentliche Unterschiede festgestellt werden. Die Uneinheitlichkeit des Siedepunktes nach der ersten Destillation durch den Kragenkolben war, wie sich später herausstellte, durch den Gehalt an reduziertem Ester bedingt. Das ergab sich aus einem Trennversuch, in welchem Fraktionen mit höherem Siedepunkt sowie die Rückstände der Drehbandkolonnendestillation an Alox (MERCK, nach BROCKMANN) mit Hexan-Chloroform-Methanol, wie bereits beschrieben, aufgetrennt wurden. Die Fraktionen 1 bis 7 (Hexan mit 5% Chloroform) enthielten reines, einheitliches Aminoketon (Analyse siehe unten; Smp. des Methojodides 205,5–206°), während die Fraktionen 10 bis 13 die stickstofffreie Verbindung (nach Analyse 2-Methyl-5-methylol-thiophan-(3)) enthielten. IR. (CCl<sub>4</sub>): 1733 cm<sup>-1</sup>.

C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> ONS	Ber. C 55,44	H 8,73	N 8,09	S 18,51%	
(173,28)	Gef. " 55,49	" 8,79	" 8,06	" 18,67%	(Destillation)
	" " 55,58	" 8,51	" 8,21		(Chromatogramm)

*Phenylsemicarbazon von VIIb*: Smp. 175–175,5° (aus 95-proz. Alkohol).

*Hydrochlorid von VIIb*: aus 1 g Keton mit methanolischer Salzsäure. Eindampfen, Umkristallisieren aus Isopropanol. Smp. 173–174,5°.

C <sub>8</sub> H <sub>18</sub> ONCIS	Ber. C 45,80	H 7,69	N 6,68	Cl 16,90%
(209,75)	Gef. " 45,76	" 7,92	" 6,24	" 16,46%

*Hydrogenoxalat von VIIb*: 1 g Keton mit 0,73 g Oxalsäurehydrat in Äthanol umgesetzt. Umkristallisation aus Isopropanol. Smp. 122,5–123,5°.

C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> O <sub>5</sub> NS	Ber. C 45,62	H 6,51	N 5,32	S 12,18%
(263,32)	Gef. " 45,86	" 6,65	" 5,16	" 12,13%

*Methojodid von VIIb*: mittels Methyljodid in Äther unter Lichtausschluss, Umkristallisation aus 80-proz. Äthanol. Farblose Kristalle, Smp. 205,5–206°.

C <sub>9</sub> H <sub>18</sub> ONJS	Ber. C 34,29	H 5,76	N 4,44	J 40,26%
(315,22)	Gef. " 34,18	" 5,77	" 4,35	" 40,72%

*Isomerisationsversuche am Norketon VIIb*. Gewogene Mengen an Norketon wurden in Äthanol mit 0,5-proz. Natriummethylatlösung, ges. äthanolischer Sodalösung, ges. äthanolischer Kaliumacetatlösung, äthanolischer Salzsäure bei Zimmertemperatur oder in der Siedehitze behandelt. Mit starken Basen trat weitgehender Abbau ein. In jedem Fall wurde jedoch Ausgangsmaterial isoliert, bei dem weder durch Gas-Chromatographie noch durch IR.-Spektralen Veränderungen festgestellt werden konnten.

10) *Norbasen IXb und Xb*. In einem 1-l-Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Trockenrohr liess man zur klaren Lösung von 4,3 g  $\text{LiAlH}_4$  in 250 ml Äther bei  $0^\circ$  unter Rühren 11,5 g 2-Methyl-5-dimethylaminomethyl-3-keto-thiophan (VIIb) langsam tropfen. Es wurde noch drei Std. bei derselben Temperatur weitergerührt. Dann zerstörte man den Überschuss an  $\text{LiAlH}_4$  mit 70-proz. Methanol. Nach Filtration des Ansatzes durch Celite und gründlichem Nachwaschen mit Äther wurde das ganze Filtrat unter Eiskühlung in 295 ml 15proz. Natronlauge eingerührt. Die ätherische Schicht wurde abgetrennt und hierauf die Wasserphase noch einigemal mit Methylenchlorid ausgezogen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Sole eingewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde im Kugelrohr destilliert: Sdp.  $55\text{--}90^\circ$  (Luftbadtemperatur) / 0,001 Torr. Es wurde ein blassgelbes, recht oxydationsempfindliches Öl in 73% Ausbeute erhalten.

$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{ONS}$  Ber. C 54,81 H 9,78 N 7,99 S 18,29%  
(175,30) Gef. " 54,78 " 9,88 " 7,60 " 18,42%

*Chromatographische Trennung der Norbasen*. 670 g Alox (MERCK, n. BROCKMANN), die mit 40 ml Wasser desaktiviert worden waren, schlämmte man sorgfältig in eine mit Hexan gefüllte Kolonne ( $3,5 \times 60$  cm). Nach Vorwaschen der Säule mit 2 l Hexan trug man 8,4 g N-Norbasengemisch, gelöst in 15 ml Hexan-Chloroform (1:1), auf die Säule auf. Die Tropfgeschwindigkeit betrug 0,5 l in 80 Min. Es wurden Fraktionen zu 500 ml aufgefangen.

Fraktion	eluiert mit	Gewicht
1-10	n-Hexan . . . . .	0,17 g
11	n-Hexan mit 0,5% Chlf	0,10 g
12-13	n-Hexan mit 1% Chlf	0,01 g
14	n-Hexan mit 2% Chlf	0,02 g
15	n-Hexan mit 3% Chlf	0,03 g
16-17	n-Hexan mit 5% Chlf	0,04 g
18	n-Hexan mit 7% Chlf	0,03 g
19	n-Hexan mit 10% Chlf	0,04 g
20-21	n-Hexan mit 15% Chlf	0,23 g
22	n-Hexan mit 20% Chlf	0,44 g
23-32	n-Hexan mit 25% Chlf	6,98 g

Fraktionen		
Nr.	Gewicht	enthaltend
a) 1-10	0,17 g	unreine Substanz
b) 11-19	0,18 g	<i>cis</i> -Base, noch nicht rein
c) 20-23	1,93 g	<i>cis</i> -Base, fast rein
d) 24-26	5,08 g	Gemisch
e) 27-30	0,61 g	<i>trans</i> -Base, fast rein

11) *cis-Norbase IXb*. Die Fraktion c) des Chromatogrammes ergab bei 45 bis  $60^\circ$  / 0,001 Torr. (Kugelrohr, Luftbadtemperatur) ein farbloses Öl, das rasch durchkristallisierte. Nach Umkristallisation aus Methylenchlorid-Ligroin ( $60\text{--}90^\circ$ ) und erneuter Sublimation im Hochvakuum: Smp.  $55\text{--}56^\circ$ .

$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{ONS}$  Ber. C 54,81 H 9,78 N 7,99 S 18,29%  
(175,30) Gef. " 54,89 " 9,94 " 7,77 " 18,24%

*Hydrochlorid von IXb*, hergestellt in Methanol mit methanolischer HCl. Nach Eindampfen und Umkristallisieren aus Isopropanol Smp.  $127\text{--}127,5^\circ$ .

$\text{C}_8\text{H}_{18}\text{ONClS}$  Ber. C 45,36 H 8,57 N 6,62 S 15,14%  
(211,82) Gef. " 45,55 " 8,58 " 6,52 " 15,66%

*Methojodid von IXb*, hergestellt auf übliche Weise, Umkristallisation aus 98-proz. Methanol. Farblose Kristalle, Smp.  $174\text{--}174,5^\circ$ .

$\text{C}_9\text{H}_{20}\text{ONJS}$  Ber. C 34,08 H 6,36 N 4,42 J 40,01%  
(317,24) Gef. " 34,20 " 6,84 " 4,29 " 40,66%

*Methochlorid von IXb*: aus dem Methojodid durch Ionenaustausch an Amberlite IRC 400. Äusserst hygroskopisch.

12) *trans-Norbase Xb*. Die Fraktion e) aus dem Säulenchromatogramm wurde im Kugelrohr destilliert: Schwach gelbliches Öl, Sdp.  $65\text{--}75^\circ$  (Luftbadtemperatur) / 0,001 Torr. Gereinigt über

das *Hydrochlorid*: hergestellt in Methanol mit methanolischer Salzsäure, umkristallisiert aus Isopropanol, Smp. 177° (farblose Nadeln).

$C_8H_{18}ONClS$	Ber. C 45,36	H 8,57	N 6,62	S 15,14%
(211,82)	Gef. " 45,73	" 8,67	" 6,55	" 15,55%

Das reine Hydrochlorid wurde mit eiskalter Natronlauge zerlegt und die Base mehrmals mit Äther ausgezogen. Nach der üblichen Behandlung wurde die Norbase im Vakuum destilliert. Sie erstarrte kristallin. Nach Umlösen aus Ligroin wurden farblose Blättchen des Hydrates erhalten, Smp. 67°.

$C_8H_{17}ONS, H_2O$	Ber. C 49,71	H 9,90	S 16,59%
(193,31)	Gef. " 49,53	" 9,98	" 16,66%

Beim Trocknen im Hochvakuum zerflossen die Kristalle bei Zimmertemperatur. Erneute Destillation im Rohr gab ein Öl, das beim Stehen erstarrte. Es handelt sich um die wasserfreie Norbase:

$C_8H_{17}ONS$	Ber. C 54,81	H 9,78	N 7,99	S 18,29%
(175,30)	Gef. " 54,41	" 9,95	" 7,82	" 18,68%

*Methojodid von Xb*: auf übliche Art und Weise hergestellt. Umkristallisation aus absolutem Äthanol, Smp. 179°.

$C_8H_{20}ONJS$	Ber. C 34,08	H 6,36	N 4,42	J 40,01%
(317,24)	Gef. " 34,13	" 6,38	" 4,33	" 39,77%

*Methochlorid von Xb*, hergestellt an Amberlite IRA 400 (Cl<sup>-</sup>) durch Ionenaustausch auf übliche Art und Weise. Äusserst hygroskopisch.

*Papierchromatogramme* (analog Desmethylnuscarine) der *Methochloride von IXb*:

Rf	<i>cis</i> -	<i>trans</i> -
Lösungsmittel 14	0,46	0,46
Lösungsmittel 16	0,85	0,85

13) *Versuch einer Auftrennung der Norbasen durch Destillation*. 11,5 g Norbasengemisch wurden an der Drehbandkolonne (BÜCHI, nach ABEGG) bei einem Rücklaufverhältnis von 30:1 fraktioniert:

Fraktion 1, Sdp. 126,5–127°	1,0 g, krist. <i>cis</i>
Fraktion 2, Sdp. 127–128°	1,9 g, krist. <i>cis</i>
Fraktion 3, Sdp. 128–130°	0,7 g, Öl, Gemisch
Fraktion 4, Sdp. 130–132,5°	1,0 g, Öl, Gemisch
Fraktion 5, Sdp. 132,5–134°	1,3 g, Öl, Gemisch
Fraktion 6, Sdp. 134–135°	2,9 g, Öl, Gemisch
Fraktion 7, Sdp. 135–136°	1,2 g, krist., <i>trans</i> angereichert
Rückstand (redestilliert im Kugelrohr)	1,5 g

Fractionen 1 und 2 lieferten die *cis*-Verbindung (kristallisierte Norbase, Hydrochlorid, Methojodid). Fractionen 3 bis 7 und der redestillierte Rückstand mussten chromatographisch aufgetrennt werden. Dabei erwies sich, dass durch die Destillation die Basen zum Teil verändert worden waren. Es konnte keine *cis*-Norbase mehr aus dem Chromatogramm eluiert werden. An ihrer Stelle trat eine neue *cis*-Verbindung auf, deren Hydrochlorid bei 191–191,5° schmolz. Nach der Regeneration siedete sie in der Drehbandkolonne bei 134,5–135,5° / 11 Torr (zur Kontrolle erneut dargestelltes Hydrochlorid nun Smp. 184–184,5°). Das Methojodid wurde nach dem Dreieckschema umkristallisiert. Die Fraktion D<sub>1</sub> hatte Smp. 159–159,5°, die Fraktion D<sub>6</sub> 160–160,5°. Eine weitere Fraktionierung über die *p*-Toluyltartrate ergab, dass es sich um ein Gemisch von Norbasen handelte. Sie wurden nicht weiter untersucht. Hingegen konnte aus den mit Hexan-Chloroform (1:1 und mehr) eluierten Fractionen 0,75 g reine *trans*-Norbase gewonnen werden (kristallisiertes Hydrat der Norbase, Hydrochlorid Smp. 177°, Methojodid Smp. 173,5–174°).

#### ZUSAMMENFASSUNG

Durch Addition von Thioglykolsäure bzw. Thiomilchsäure an Maleinester und nachfolgende Cyclisation nach DIECKMANN wurden Thiophancarbonsäureester hergestellt, welche in 2-Dimethylaminomethyl-thiophan-4-on und 2-Methyl-5-dimethyl-

aminomethyl-thiophan-3-on umgewandelt wurden. Die bei der Reduktion der Ketone gebildeten Stereoisomeren der Aminoalkohole wurden präparativ getrennt. In der aus Thiomilchsäure hergestellten Reihe konnte nur ein Stereomer des Ketones gefunden werden, dem wahrscheinlich *allo*-Muscaron-Konfiguration zukommt.

Die OH-Frequenzen im Bereich 2,6 bis 3,3  $\mu$  (3846 bis 3030  $\text{cm}^{-1}$ ) wurden in hoher Verdünnung am BECKMAN DK2 ausgemessen. Ein Vergleich der Spektren der Thiomuscarin-Derivate mit denjenigen der N-Norbasen aus der Tetrahydrofuranreihe macht das Bestehen intramolekularer Wasserstoffbrücken zum Schwefel in der Thiophanreihe wahrscheinlich.

Zürich, Organisch-Chemisches Institut der Universität

## 205. Sur l'équilibre liquide-vapeur du système binaire $\text{HNO}_3\text{-H}_2\text{O}$ à 25°

par R. Flatt et F. Benguerel

(28 VI 62)

Lorsqu'on soumet à la distillation un mélange d'eau et d'acide nitrique, la composition du distillat varie avec celle de la phase liquide. Tous les mélanges de  $\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{O}$  contenant moins de 68%  $\text{HNO}_3$  émettent à l'ébullition sous pression atmosphérique une vapeur dont la teneur en  $\text{HNO}_3$  est inférieure au %  $\text{HNO}_3$  de la phase liquide. Par contre, les mélanges à plus de 68%  $\text{HNO}_3$  fournissent une vapeur dans laquelle  $\text{HNO}_3$  est enrichi. A la pression atmosphérique, l'acide nitrique à 68% est un mélange azéotrope; il produit à l'ébullition (121°) une vapeur de même composition.

On trouve dans la littérature de nombreuses indications se rapportant à la composition de la vapeur en fonction de la teneur en  $\text{HNO}_3$  du mélange liquide porté à la température d'ébullition sous pression atmosphérique (BERL & SAMTLEBEN<sup>1)</sup>, PASCAL & GARNIER<sup>2)</sup>, CREIGHTON & SMITH<sup>3)</sup>). Par contre, peu d'auteurs se sont occupés de la composition et de la tension de la vapeur émise à température constante par des mélanges d'acide nitrique et d'eau. VANDONI & LAUDY<sup>4)</sup> ont étudié le système  $\text{HNO}_3\text{-H}_2\text{O}$  à 20°; ils communiquent pour 18 mélanges liquides la composition des vapeurs émises à cette température.

Nous nous sommes proposé d'étudier l'influence des sels dissous sur l'équilibre liquide-vapeur de mélanges d'acide nitrique et d'eau à 25° (voir mémoire suivant). A cet effet il fallait établir tout d'abord la composition et la tension de la vapeur des mélanges binaires de  $\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{O}$  pour cette température.

a) *Détermination de la composition de la vapeur.* -- Pour trouver la composition de la vapeur (%  $\text{HNO}_3$ ) émise par un mélange donné de  $\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{O}$ , on fait passer un courant d'azote pur à travers ce mélange. L'azote entraîne la vapeur,

<sup>1)</sup> E. BERL & O. SAMTLEBEN, *Angew. Chem.* 35, 201 (1922).

<sup>2)</sup> P. PASCAL & M. GARNIER, *Ann. Chim.* 9, 15, 253 (1921).

<sup>3)</sup> H. J. M. CREIGHTON & H. G. SMITH, *J. Franklin Inst.* 180, 703 (1915).

<sup>4)</sup> R. VANDONI & M. LAUDY, *J. Chim. phys.* 49, 98 (1952).