

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 1. Mitteilung: A. MARKER, *Helv.* 24, 209E (1941).
 [2] J. FICINI, G. SARRADE-LOUCHEUR & H. NORMANT, *Bull. Soc. chim. France* 1962, 1219.
 [3] H. GURIEN, *J. org. Chemistry* 28, 878 (1963).
 [4] Vgl. z. B. USP 2411664, DRP 766209; USP 2590638, DRP 862446.
 [5] N. FISHER, C. S. FRANKLIN, E. N. MORGAN & D. J. TIVEY, *J. chem. Soc.* 1958, 1411.
 [6] Vgl. z. B. A. MARKER & M. HORVATH, *Helv.* 47, 1101 (1964).

65. Über Muscarin

14. Mitteilung [1]

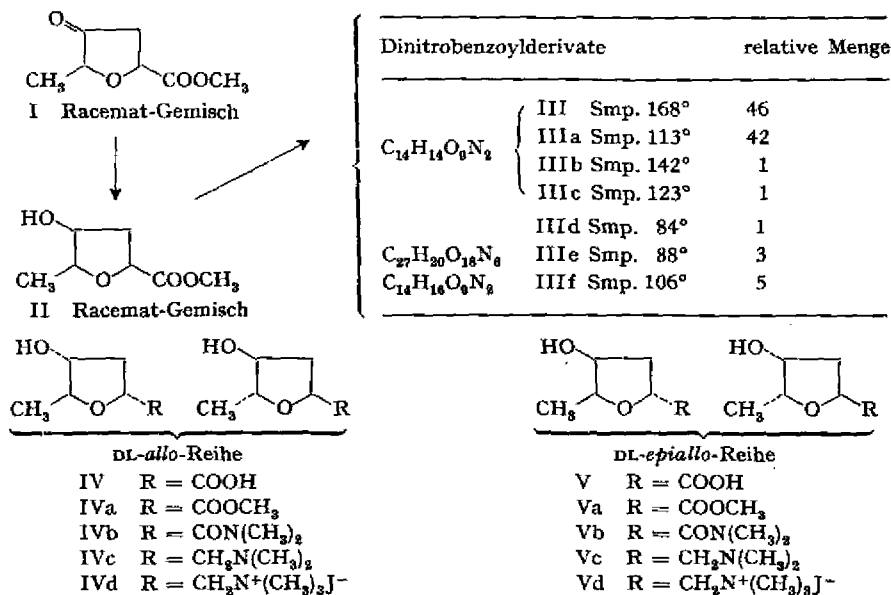
Konfigurative Zusammenhänge

von E. Hardegger, N. Chariatte und N. Halder

(30. X. 65)

Das als Racemat-Gemisch vorliegende 2-Methyl-5-carbomethoxy-tetrahydrofuran-3-on (I) war ein leicht zugängliches Zwischenprodukt für unsere synthetischen Versuche in der Muscarinreihe [2] [3]. Reduktion der stereoisomeren Ketone I mit RANEY-Nickel in Methanol führte über ein nicht näher charakterisiertes, offenbar ziemlich komplexes Gemisch racemischer 2-Methyl-3-hydroxy-5-carbomethoxy-tetrahydrofurane (II) überraschenderweise relativ einheitlich zu DL-*allo*-Normuscarin (IVc) und Salzen, z. B. IVd, des DL-*allo*-Muscarins [3].

Nach erfolglosen Versuchen mittels der Tosylester, der Naphtalin- β -sulfonsäureester und der 3-Nitroptalestersäuren ist es uns gelungen, aus dem Gemisch der diastereomeren Hydroxyester II sterisch einheitliche Racemate als 3,5-Dinitrobenzoyl-



derivate abzutrennen. Von zwei Dinitrobenzoylderivaten konnte nach Umwandlung in Norbasen und quaternäre Salze der *allo*- bzw. *epiallo*-Muscarinreihe rückschliessend eindeutig die Konfiguration bestimmt werden.

Die Umsetzung des Hydroxyester-Gemisches II mit überschüssigem Dinitrobenzoylchlorid gab ein Reaktionsprodukt, dessen Neutralkörper teilweise kristallisierten. Langwierige fraktionierte Kristallisationen führten zur Isolierung von vier Derivaten $C_{14}H_{14}O_9N_2$ (III, IIIa, IIIb, IIIc) im Gewichtsverhältnis 46:42:1:1 und von drei nicht näher untersuchten Nebenprodukten (IIIId, IIIe, IIIf) anderer Bruttozusammensetzung und unbekannter Konstitution.

Aus dem zuerst in grösserer Menge abgetrennten Dinitrobenzoylderivat III vom Smp. 168° konnte durch milde alkalische Verseifung die der *DL-allo*-Muscarinreihe angehörende 2-Methyl-3-hydroxy-tetrahydrofuran-5-carbonsäure IV vom Smp. 103–105° isoliert werden. Es besteht kein Zweifel, dass die Säure IV mit einer schon früher von MATSUMOTO [4] auf anderem Wege hergestellten Säure vom Smp. 109–111° strukturell und konfiguratv übereinstimmt. Dies geht u. a. aus der Reaktionsfolge hervor, welche von der Säure IV über den Methylester IVa zum Dimethylamid IVb und von letzterem mit Lithiumalanat zu einem chromatographisch einheitlichen tertiären Amin IVc führte, dessen Methojodid und daraus hergestelltes -tetraphenylboronat, -reineckat und -chloraurat als Derivate des *DL-allo*-Muscarins erkannt wurden. Eine saubere Bestätigung der sterischen Zuordnung vermittelte das IR.-Spektrum desamins IVc, welches mit dem von EUGSTER [5] für *allo*-Normuscarin publizierten Spektrum völlig übereinstimmte. Die Identifizierung der tertiären Base IVc als *DL-allo*-Normuscarin gelang auch im Dünnschichtchromatogramm an Silicagel mit dem Laufmittel Aceton-Chloroform-konz. Ammoniak (70:25:5), in dem sich die diastereomeren Norbasen der Muscarinreihe in den Rf-Werten drastisch wie folgt unterscheiden:

<i>DL-epi</i> -Normuscarin	0,57
<i>DL-allo</i> -Normuscarin	0,43
<i>DL</i> -Normuscarin	0,33
<i>DL-epiallo</i> -Normuscarin	0,24

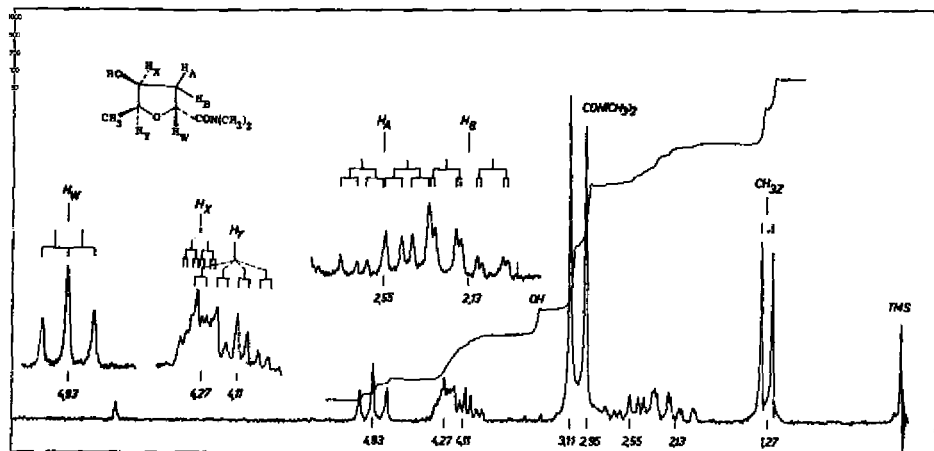


Fig. 1. NMR.-Spektrum von 2-Methyl-3-hydroxy-tetrahydrofuran-5-carbonsäure-dimethylamid (Vb) der *epiallo*-Reihe

Die Abstufung der R_f -Werte steht qualitativ in Übereinstimmung mit der von EUGSTER [6] für die Norbasen an Aluminiumoxid festgestellten Eluierungsreihenfolge.

Die vorsichtige alkalische Verseifung des zweiten in grösserer Menge isolierten Dinitrobenzoylderivats IIIa (Smp. 113°) führte zu der bei 85° schmelzenden *epiallo*-Hydroxysäure V. Der wie in der *allo*-Reihe erbrachte Konfigurationsbeweis über den öligen Methylester Va und das krist. *epiallo*-Dimethylamid Vb (vgl. Fig. 1) zum *epiallo*-Normuscarin (Vc) ergab sich wiederum eindeutig mit Hilfe des IR. [5], des Dünnschichtchromatogramms und der quaternären Salze (Vd und andere).

Das nur in kleiner Menge erhaltene Dinitrobenzoylderivat IIIb vom Smp. 142° hatte ein NMR.-Spektrum, das dem *allo*-Dinitrobenzoat III (Smp. 168°) sehr ähnlich war (vgl. Fig. 2). Die Abweichungen in den vergleichbaren Gruppensignalen beider Spektren waren nicht grösser als 1 Hz, und die Verschiebungen der einzelnen Signale

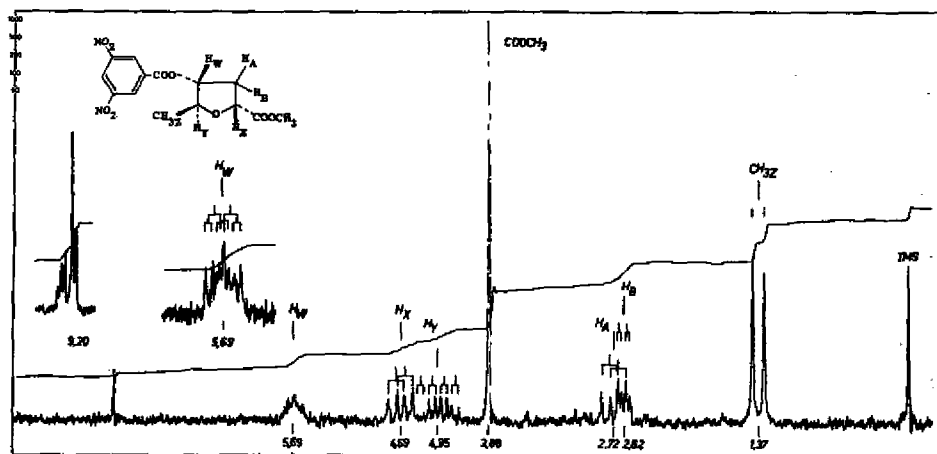


Fig. 2. NMR.-Spektrum vom 3,5-Dinitrobenzoylderivat III (Smp. 168°) der *allo*-Reihe

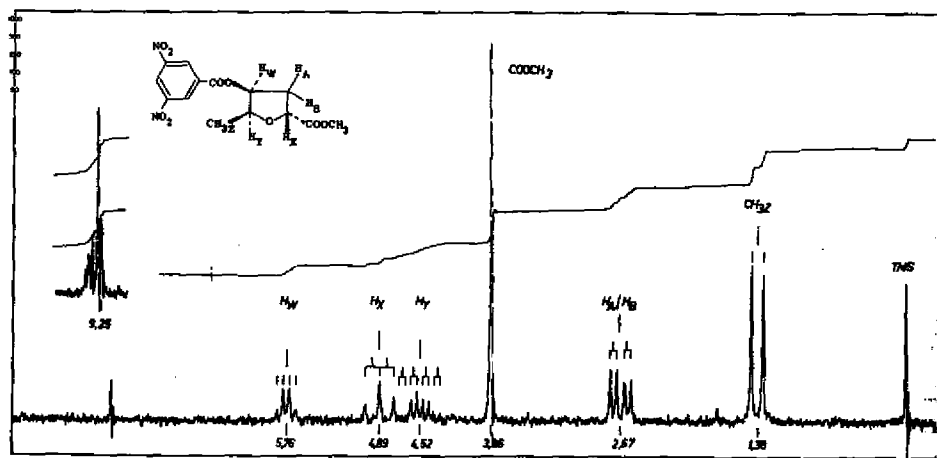


Fig. 3. NMR.-Spektrum vom 3,5-Dinitrobenzoylderivat IIIa (Smp. 113°) der *epiallo*-Reihe

bzw. Signalgruppen gegenüber Tetramethylsilan differierten in beiden Spektren nicht mehr als 3 Hz. Da diese Fehler zweifellos innerhalb der Fehlergrenze unserer damaligen Bestimmungsmethode lagen, ist zu vermuten, dass die Dinitrobenzoylderivate IIIb vom Smp. 142° und III vom Smp. 168° dimorph sind¹⁾.

Die vergleichende Betrachtung der NMR.-Spektren des vierten Dinitrobenzoylderivats IIIc (Smp. 123°) und des *allo*-Dinitrobenzoylderivats III zeigt die Verschiedenheit der beiden Verbindungen auf Grund der einander entsprechenden Signalfaufen, die im «*allo*-Spektrum» (Fig. 2) bei 5,69 ppm und im «123°-Spektrum» bei 5,33 ppm liegen. Ebenso ist sofort anhand der Unterschiede in der formalen Ausbildung der Signale, bzw. der Kopplungskonstanten im Bereich von ca. 4,7–5,0 ppm die Verschiedenheit des *epiallo*-Derivats IIIa mit dem «123°-Dinitrobenzoylderivat»

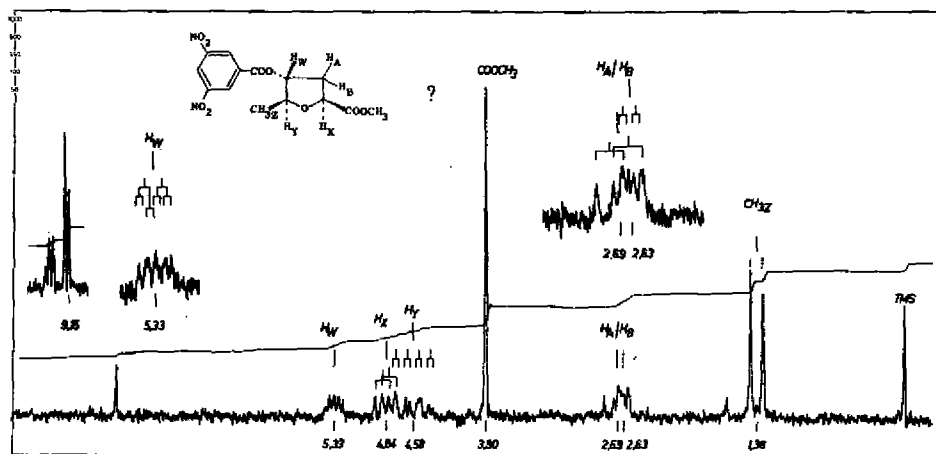


Fig. 4. NMR.-Spektrum vom 3,5-Dinitrobenzoylderivat IIIc (Smp. 123°)

Tabelle. Chemische Verschiebungen δ ($\delta_{\text{TMS}} = 0$) und Kopplungskonstanten J der diastereomeren 3,5-Dinitrobenzoylderivate III, IIIa, IIIc

Verbindung	Chemische Verschiebung δ_{H} (ppm)						Kopplungskonstante $J_{\text{HH}'}$ (Hz)							
	δ_{H_A}	δ_{H_B}	δ_{H_W}	δ_{H_X}	δ_{H_Y}	δ_{H_Z}	δ_{OCH_3}	J_{AB}	J_{AX}	J_{AW}	J_{BX}	J_{BW}	J_{WY}	J_{YZ}
Derivat IIIa der <i>epiallo</i> -Reihe Smp. 113° NMR. Fig. 3	2,67	2,67	5,76	4,89	4,52	1,38	3,86	0	8,0	3,5	8,0	3,5	3,5	6,5
Derivat III der <i>allo</i> -Reihe Smp. 168° NMR. Fig. 2	2,72	2,62	5,69	4,69	4,35	1,37	3,88	0	8,5	4,5	4,75	2,0	3,5	6,5
Derivat IIIc Smp. 123° NMR. Fig. 4	2,69	2,63	5,33	4,84	4,58	1,38	3,90	0	8,0	5,0	3,5	2,0	3,0	6,5

¹⁾ Substanzverlust verunmöglichte die genauere Abklärung dieser Vermutung.

IIIc ersichtlich, wobei wieder anhand des NMR.-Spektrums kein Zweifel besteht, dass das letztere Derivat ein Diastereomeres zur *allo*- bzw. *epiallo*-Reihe darstellt.

Trotzdem wir nicht in der Lage sind, das Dinitrobenzoylderivat IIIc vom Smp. 123° der *epi*- oder wahrscheinlicher der Muscarinreihe zuzuordnen, möchten wir die in den Spektren (Fig. 1, 2, 3, 4) und der tabellarischen Zusammenstellung gegebene versuchsweise Zuordnung der δ -Werte in ppm und der Kopplungskonstanten kommentarlos wiedergeben, in der Hoffnung, dass die Angaben zur Beantwortung ähnlich gelagerter Probleme von Nutzen seien.

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

Experimenteller Teil

3,5-Dinitrobenzoylderivate von 2-Methyl-3-hydroxy-5-carbomethoxy-tetrahydrofuran (II). Zur Lösung von 57,3 g 3,5-Dinitrobenzoylchlorid in 50 ml trockenem Pyridin wurden bei -10° 26,6 g 2-Methyl-3-hydroxy-5-carbomethoxy-tetrahydrofuran (Racemat-Gemisch II) [3] gegeben. Die Mischung wurde 36 Std. bei 20° gehalten, in 400 ml Methylenchlorid aufgenommen und dreimal mit je 200 ml Wasser, 2N HCl, 2N NaHCO₃ und wieder mit Wasser gewaschen. Die rotbraune Methylenchloridlösung wurde im Wasserstrahlvakuum eingedampft und der teilweise krist. Rückstand in einer heissen Mischung von 150 ml Methanol und 25 ml Benzol aufgenommen. Nach kurzer Zeit schied sich eine grössere Menge weisser Kristalle aus, die oftmals aus Methanol, Benzol und Mischungen der beiden Lösungsmittel fraktioniert kristallisiert wurden.

Als erstes sterisch reines Präparat wurden 6,94 g *Dinitrobenzoylderivat III* der *allo*-Muscarinreihe in Nadeln vom Smp. 168° erhalten, welche zur Analyse 16 Std. bei 65° im Hochvakuum getrocknet wurden.

$C_{11}H_{14}O_9N_2$ Ber. C 47,46 H 3,98% Gef. C 47,49 H 4,05%

Aus den Mutterlaugen wurden zunächst 6,3 g *Dinitrobenzoylderivat IIIa* der *epiallo*-Muscarinreihe in Nadeln vom Smp. 113° isoliert und wie vorstehendes Präparat getrocknet.

$C_{14}H_{14}O_9N_2$ Ber. C 47,46 H 3,98% Gef. C 47,51 H 4,02%

Darauf folgten als drittes Kristallisat 152 mg eines wahrscheinlich dimorphen *allo-Dinitrobenzoylderivats IIIb* in weissen Flittern vom Smp. 142°, welche 24 Std. bei 60° im Hochvakuum getrocknet wurden.

$C_{14}H_{14}O_9N_2$ Ber. C 47,46 H 3,98% Gef. C 47,41 H 3,97%

Schliesslich wurden noch 143 mg eines *Dinitrobenzoylderivats IIIc* vom Smp. 123°, welches vermutlich der *epi*- oder Muscarinreihe angehört, isoliert und wie obiges Präparat getrocknet.

$C_{14}H_{14}O_9N_2$ Ber. C 47,46 H 3,98% Gef. C 47,49 H 3,73%

An nicht näher untersuchten Nebenprodukten anderer Bruttozusammensetzung wurden durch Kristallisation der Mutterlaugen isoliert:

1) 151 mg *unbekannte Substanz III d* vom Smp. 84° in kleinen Flittern.

Gef. C 44,67 H 3,38 N 12,26%

2) 400 mg *unbekannte Substanz III e* vom Smp. 88° in Nadeln.

$C_{27}H_{20}O_{18}N_6$ Ber. C 45,25 H 2,82 N 11,73% Gef. C 45,36 H 3,17 N 11,87%

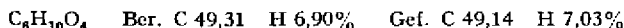
3) 810 mg *unbekannte Substanz III f* vom Smp. 106° in Flittern.

$C_{14}H_{16}O_9N_2$ Ber. C 47,20 H 4,53 N 7,86% Gef. C 47,76 H 4,39 N 7,65%

Ca. 65% der Neutralkörper verharzten im Verlauf der Trennungsversuche und konnten nicht mehr zur Kristallisation gebracht werden.

Derivate der allo-Muscarinreihe. — *2-Methyl-3-hydroxy-tetrahydrofuran-5-carbonsäure (IV)*. 3 g 3,5-Dinitrobenzoylderivat III, Smp. 168°, wurden auf dem Wasserbad mit 180 ml 0,1N NaOH auf Phenolphthalein als Indikator verseift, wobei die Lauge in Mengen von 100, 50, 20 und 10 ml nach Massgabe des Verbrauchs zugefügt wurde. Die schwach alkalische Lösung wurde durch 100 ml Wofatit KS geschickt und im Wasserstrahlvakuum zur Trockne eingedampft. Der ölige Rückstand

krystallisierte nach kurzem Trocknen im Hochvakuum. Die Hydroxysäure IV wurde aus Benzol umkrystallisiert. Das Analysenpräparat (1,13 g), Smp. 103–105°, wurde 18 Std. bei 50° im Hochvakuum getrocknet.



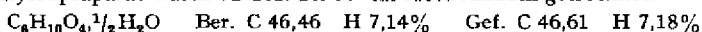
allo-Muscarinjodid (IVd). 200 mg Hydroxysäure IV vom Smp. 103–105° wurden mit ätherischem Diazomethan verestert. Der Methylester IVa (219 mg) wurde in 2 ml Methanol bei –10° mit 5 ml Dimethylamin versetzt, die Mischung 18 Std. bei 20° gehalten und eingedampft. Das ölige Dimethylamid IVb (235 mg) wurde in 4 ml abs. Dioxan gelöst und unter Kühlung und Vibration zu 150 mg LiAlH₄ in 20 ml Äther getropft. Nach beendeter Zugabe wurde der Ansatz 2 Std. unter Rückfluss gekocht, mit Wasser zersetzt, mit verd. Salzsäure angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt, wodurch 55 mg nicht weiter untersuchte Neutralkteile entfernt wurden. Die saure wässrige Lösung wurde mit 30-proz. Kalilauge alkalisch gemacht, mit Kochsalz gesättigt und mit Äther mehrmals ausgeschüttelt. Die Ätherextrakte gaben beim Eindampfen 180 mg (82% ber. auf Hydroxysäure IV) *allo*-Normuscarin (IVc), Rf 0,43 mit Aceton-Chloroform-konz. Ammoniak (70:25:5) im Dünnschichtchromatogramm an Silicagel. Zur abs. ätherischen Lösung des *allo*-Normuscarins (IVc) wurden 0,3 ml Methyljodid getropft. Nach 16 Std. bei 20° wurde der Ansatz im Vakuum eingedampft. Aus Aceton Nadeln, Smp. 171°. Der von EUGSTER und Mitarbeiter [7] für das Jodid IVd gef. Smp. 131–132° scheint auf Polymorphie zu beruhen.

Tetraphenylboronat. Aus 10 mg *allo*-Muscarinjodid (IVd) in 2 ml Wasser und Natriumtetraphenylborat (Kalignost) in 1 ml Wasser. Aus Wasser-Methanol Smp. 176°.

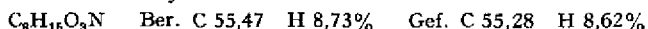
Reineckat. 50 mg *allo*-Muscarinjodid (IVd) wurden in 1 ml Wasser und Methanol mit frisch gefälltem Silberchlorid zum krist. hygroscopischen *allo*-Muscarinchlorid und darauf mit konz. Ammonreineckat umgesetzt. Aus Aceton-Wasser, Smp. 149° (Zers.).

Chloraurat. Aus *allo*-Muscarinchlorid (siehe Reineckat) und konz. H₂AuCl₄. Aus Wasser-Methanol gelbe Blättchen, Smp. 76°.

Derivate der epiallo-Muscarinreihe. – 2-Methyl-3-hydroxy-tetrahydrofuran-5-carbonsäure (V). Die Verseifung des 3,5-Dinitrobenzoats IIIa vom Smp. 113° erfolgte wie in der *allo*-Muscarinreihe. Die Hydroxysäure V krystallisierte beim Trocknen im Hochvakuum. Aus Aceton-Wasser, Smp. 85°. Das Analysenpräparat wurde 72 Std. bei 30° im Hochvakuum getrocknet.



Dimethylamid Vb. 560 mg Hydroxysäure V vom Smp. 85° wurden mit Diazomethan verestert. Die methanolische Lösung des Methylesters Va wurde bei 0° mit überschüssigem Dimethylamin versetzt, 18 Std. bei 20° stehengelassen, eingedampft, in 12 ml 1N Salzsäure aufgenommen und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Natronlauge neutralisierte wässrige Säure wurde mit Pottasche gesättigt und mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Verdampfen des Chloroforms blieben 445 mg (78% ber. auf Hydroxysäure V) Dimethylamid Vb; Sdp. 80°/0,01 Torr. Aus Aluminiumoxid (Akt. I) wurde das Dimethylamid Vb mit Benzol-Chloroform 1:1 eluiert. Smp. 73–74°.



epiallo-Muscarinjodid (Vd). In einer SOXHLET-Apparatur wurden von der kochenden, gerührten Suspension von 200 mg Lithiumalanat in 100 ml abs. Äther 55 mg Dimethylamid Vb vom Smp. 73–74° aus der Hülse extrahiert. Die Reaktion wurde nach 45 Std. abgebrochen, indem nacheinander 0,2 ml Wasser, 0,2 ml 15-proz. Kalilauge und 0,6 ml Wasser zum Gemisch getropft wurden. Die filtrierte Lösung wurde vorsichtig eingedampft und der Rückstand (64 mg) bei 40–50° im Hochvakuum destilliert. Das Destillat, 11 mg *epiallo*-Normuscarin (Vc), Rf 0,24 mit Aceton-Chloroform-konz. Ammoniak (70:25:5) im Dünnschichtchromatogramm an Silicagel, ergab ein völlig identisches IR-Spektrum wie authentisches *rac. epiallo*-Normuscarin. Das Präparat Vc wurde analog dem *allo*-Normuscarin in abs. Äther mit Methyljodid quaternisiert. Das *epiallo*-Muscarinjodid (Vd) krystallisierte aus Aceton in Stäbchen, Smp. 186–187°. Misch-Smp. 186–187° mit authentischem *epiallo*-Muscarinjodid vom Smp. 191°. Beim Umkrystallisieren erhielten wir zeitweise auch die polymorphe Form vom Smp. 160° [7].

Tetraphenylboronat. Smp. 191–192°, ohne Depression mit authentischem *epiallo*-Muscarintetraphenylboronat (Smp. 192°).

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

ZUSAMMENFASSUNG

Aus einem Racematgemisch von 2-Methyl-3-hydroxy-5-carbomethoxy-tetrahydrofuran (II) konnten u. a. vier 3,5-Dinitrobenzoylderivate $C_{14}H_{14}O_9N_2$ gewonnen werden. Nach Umwandlung in *allo*- und *epiallo*-Normuscarin (IVc und Vc) und deren quaternäre Derivate (IVd, bzw. Vd und andere) ergab sich rückschliessend mit Sicherheit die Konfiguration der zwei Dinitrobenzoylderivate vom Smp. 168° und 113° sowie der Hydroxysäuren IV und V und der Zwischenprodukte IVa-c und Va-c. Von den zwei weiteren Dinitrobenzoylderivaten wurde versuchsweise jenes vom Smp. 142° als dimorph ebenfalls der *allo*-Reihe und das vierte (Smp. 123°) der *epi*- bzw. Muscarin-Reihe zugeordnet.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 13. Mitt.: E. HARDEGGER, H. CORRODI & N. CHARJATTE, *Helv.* **44**, 1193 (1961), irrtümlicherweise als 12. Mitt. bezeichnet; 12. Mitt.: H. CORRODI, K. STEINER, N. HALDER & E. HARDEGGER, *Helv.* **44**, 1157 (1961).
 [2] H. CORRODI, E. HARDEGGER, F. KÖGL & P. ZELLER, *Experientia* **13**, 138 (1957).
 [3] H. CORRODI, E. HARDEGGER & F. KÖGL, *Helv.* **40**, 2454 (1957).
 [4] T. MATSUMOTO & H. MAEKAWA, *Angew. Chem.* **70**, 507 (1958); H. MAEKAWA, A. ICHIBARA & T. MATSUMOTO, *Bull. chem. Soc. Japan* **38** (7), 1161 (1965), bzw. *Chem. Abstr.* **63**, 8421b (1965).
 [5] C. H. EUGSTER, F. HÄFLIGER, R. DENSS & E. GIROD, *Helv.* **41**, 205 (1958).
 [6] C. H. EUGSTER, *The Chemistry of Muscarine*, *Advances in Organic Chemistry*, Vol. **11** (1960), Interscience, N.Y.
 [7] C. H. EUGSTER, F. HÄFLIGER, R. DENSS & E. GIROD, *Helv.* **41**, 705 (1958).

66. Heilmittelsynthetische Studien mittels Dien-Additionen

4. Mitteilung¹⁾

In 6-Stellung funktionell substituierte Tetrahydro- und Hexahydropyridazine

von I. Molnar

(30. X. 65)

In Fortsetzung einer früheren Arbeit [3] wurde aus dem Additionsprodukt I von Azodicarbonsäureester an Sorbinsäureester durch Verseifen und Decarboxylierung die 3-Methyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridazin-6-carbonsäure (IIa) und daraus der Äthylester (IIb) hergestellt.

Ein Versuch, den Iminostickstoff von IIb mit Methyljodid zu alkylieren, misslang. Es war aber möglich, additionsfreudige Substanzen wie 4-Vinylpyridin und Styrol-oxid zu addieren, unter Bildung der im Hochvakuum unzersetzt destillierbaren Verbindungen IIIb bzw. IV. IIIb gibt ein kristallines Hydrochlorid, die durch Verseifung erhaltene Säure IIIa ein krist. Cyclohexylamin-Salz.

¹⁾ 1., 2. und 3. Mitteilung: [1] [2] [3].