

129. Über Muscarin

15. Mitteilung [1]

Reduktion von Normuscaron mit Borwasserstoff und bicyclische Derivate der Muscarinreihe

von E. Hardegger und N. Halder

(29. IV. 67)

Das leicht in reiner Form zugängliche DL-Normuscaron (IIb) [2] erschien als geeignetes Ausgangsmaterial zur Herstellung von DL-Normuscarin (IIIb), bzw. DL-Muscarin. Zum Aufbau bicyclischer Verbindungen vom Typ VIII, X, XI und ihren quaternären Ammoniumsalzen mit möglicherweise interessanten pharmakologischen Eigenschaften sollte das noch unbekannte N,N-Bisnormuscaron (IIa) Verwendung finden.

Die Reduktion der Carbonylgruppe des Normuscarons (IIb) liess, *a priori*, die beiden epimeren Alkohole DL-*epi*-Normuscarin (III) und DL-Normuscarin (IIIb) erwarten. Unsere bisherigen Versuche mit Lithiumalanat, mit Platin in Eisessig oder in Wasser, mit RANEY-Nickel in Methanol und mit Natriumborhydrid in Methanol [3]¹⁾ führten stets unter teilweiser Umklappung der dem Carbonyl benachbarten Methylgruppe des Normuscarons (IIb) infolge Enolisierung über *allo*-Normuscaron (IIc) zu Gemischen, die meist alle vier isomeren Noralkohole III, IIIa, IIIb, IIIc enthielten.

Die analytische und präparative Auftrennung der Norbasengemische III und IIIa–c war nur mit chromatographischen Methoden möglich, dabei mühsam und zeitraubend. Es bedeutete daher einen nicht zu unterschätzenden Fortschritt, als im System Aceton–Chloroform–konz. Ammoniak (14:5:1) ein Fließmittel gefunden wurde, das im Dünnschichtchromatogramm an Kieselgel erstmals eine saubere und rasche Auftrennung der 4 stereoisomeren Norbasen III, IIIa, IIIb, IIIc und ihre grobquantitative Bestimmung erlaubte [5]. Die gut reproduzierbaren Rf-Werte betragen 0,57 für DL-*epi*-Normuscarin (III), 0,43 für DL-*allo*-Normuscarin (IIIa), 0,33 für DL-Normuscarin (IIIb), 0,24 für DL-*epiallo*-Normuscarin (IIIc) und stimmten in der Reihenfolge erwartungsgemäss mit den von EUGSTER und Mitarb. [4] an Aluminiumoxid angegebenen Wanderungsgeschwindigkeiten überein. Die Identifizierung der Norbasen III, IIIa, IIIb, IIIc erfolgte anhand der IR.-Spektren [4] [6] und im Vergleich mit Testsubstanzen, die durch Pyrolyse der Methochloride hergestellt waren [7].

Das für die Reduktion mit Borwasserstoff benötigte Normuscaron (IIb) wurde auf bekanntem Wege [2] aus dem 2-Methyl-3,3-dimethoxy-5-carbomethoxy-tetrahydrofuran (I) über den primären Alkohol Ia und dessen Tosylat Ib hergestellt und über das krist. Oxalat gereinigt. Die Ausbeute der Zwischenprodukte Ia, Ib konnte wesentlich verbessert werden.

¹⁾ Für weitere Reduktionsversuche vgl. [4].

Die Reduktion des Normuscarons (IIb) mit Borwasserstoff in Tetrahydrofuran erfolgte bei Zimmertemperatur. Die zur Entfernung des Bors mehrfach mit Methanol eingedampften Reduktionsprodukte zeigten im Dünnschichtchromatogramm mit Chloroform–Essigester (1:3) zwei Flecke mit R_f 0,0 und 0,36. Der Fleck mit R_f 0,0 liess sich mit Aceton–Chloroform–konz. Ammoniak (14:5:1) in die Norbasen III, IIIa, IIIb, IIIc mit R_f 0,57/0,43/0,33/0,24 auflösen. Das Produkt mit R_f 0,36 (Chloroform–Essigester 1:3) erschien im neuen System bei R_f 0,82; es konnte durch präpara-

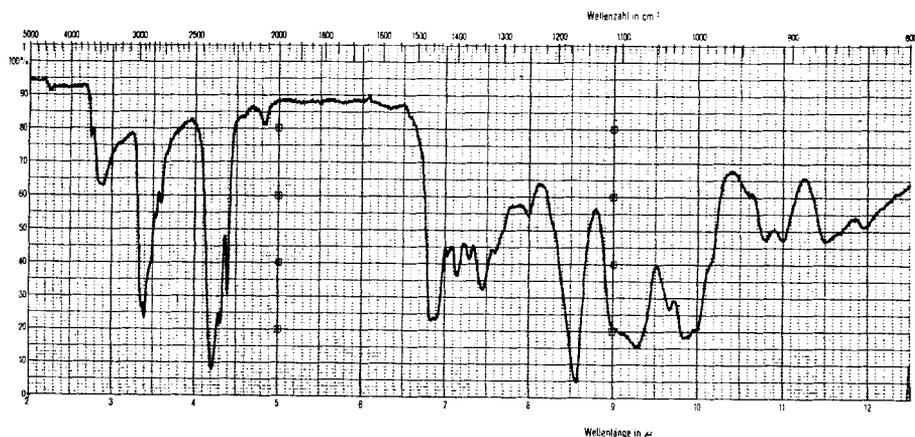


Fig. 1. IR-Absorptionsspektrum vom Gemisch der Borazane der stereoisomeren Norbasen III, IIIa, IIIb, IIIc

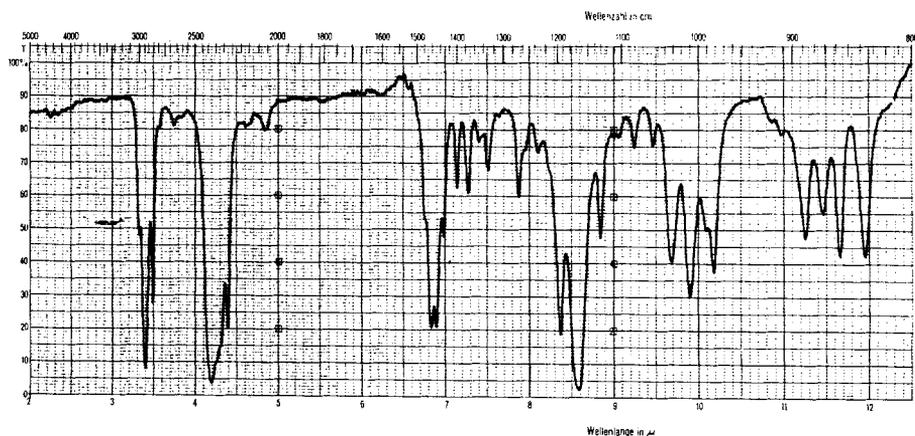


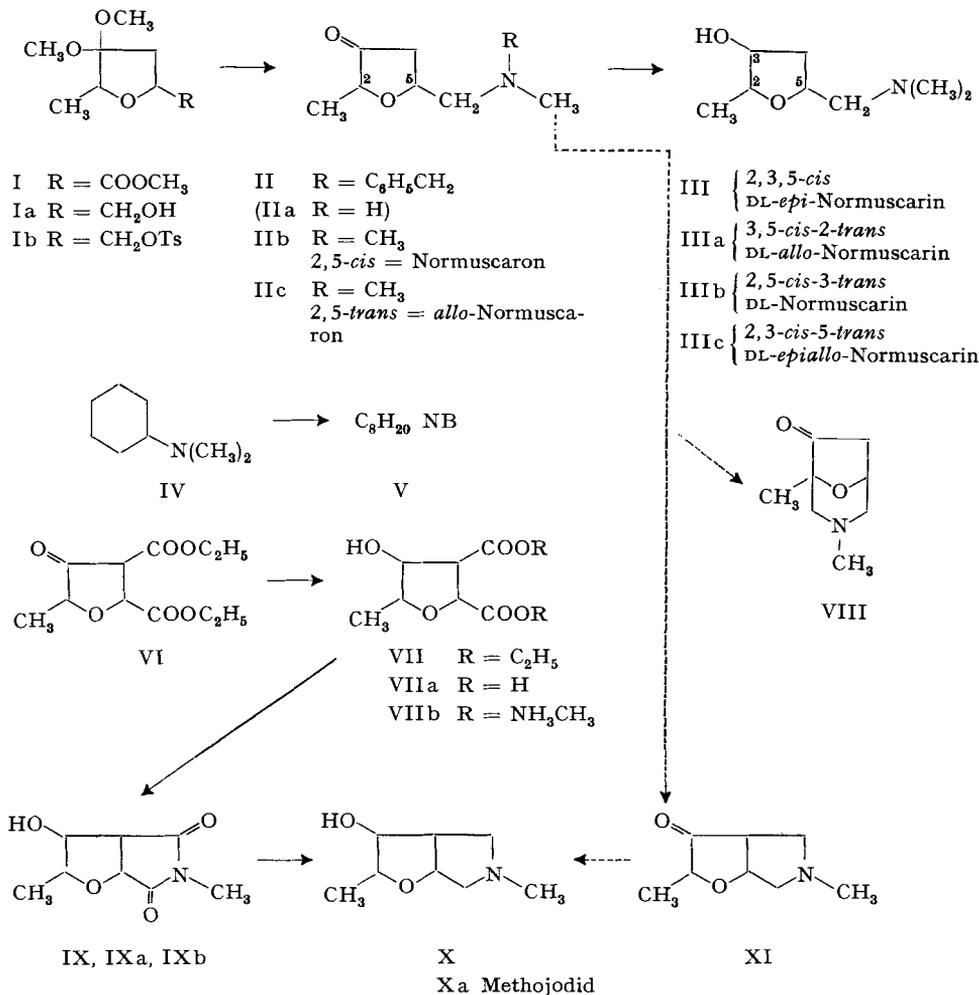
Fig. 2. IR-Absorptionsspektrum von N-Cyclohexyl-N,N-dimethylborazan (V)

tive Chromatographie an Aluminiumoxid von den Norbasen abgetrennt und auf Grund der charakteristischen (B-H)-Streckschwingung bei $2450\text{--}2250\text{ cm}^{-1}$ als Norbasenborazan identifiziert werden (vgl. Fig. 1).

Zu Vergleichszwecken für die (B-H)-IR-Bande wurden die IR-Spektren der Borazane von Trimethyl-, Triäthyl-, Tributylamin [8] und N,N-Dimethyl-cyclohexylamin (vgl. exp. Teil) herangezogen (vgl. Fig. 2).

Zersetzung der Norbasen-borazane mit methanolischem Chlorwasserstoff führte zu einem Norbasengemisch, welches nach Beurteilung des Dünnschichtchromatogramms 30% DL-*epi*-Normuscarin (III), 20% DL-*allo*-Normuscarin (IIIa), 40% DL-Normuscarin (IIIb) und 10% DL-*epiallo*-Normuscarin (IIIc) enthielt. Das Problem der stereospezifischen Reduktion von Normuscaron bleibt demnach weiterhin ungeklärt.

Die zur Herstellung der bicyclischen Verbindungen VIII, X, XI benötigte N,N-Bisnorbase IIa war über das N-Methyl-N-benzyl-Derivat II erhältlich, das durch



Umsetzung des Tosylats Ib mit Methylbenzylamin in guter Ausbeute hergestellt und als krist. Oxalat vom Smp. 150° isoliert werden konnte. Als Nebenprodukt wurde in geringer Menge ein isomeres Oxalat vom Smp. 181° gefunden. Beide Oxalate waren im Hochvakuum sublimierbar; bei höherem Druck erfolgte Aufspaltung in Amin und Oxalsäure. In den beiden als krist. Oxalate gefassten Basen scheinen, wie beim analog

hergestellten Normuscaron und *allo*-Normuscaron, *cis-trans*-Isomere vorzuliegen. Eine Konfigurationszuordnung, welche durch Quaternisierung des neuen Benzylmethylamins II mit Methylhalogenid und Vergleich des Methohalogenids mit dem quaternären Salz aus Normuscaron (IIb) bzw. *allo*-Normuscaron (IIc) mit Benzylhalogenid möglich sein sollte, wurde nicht durchgeführt.

Mit Palladiumkohle und Wasserstoff wurde das aus dem Oxalat vom Smp. 150° regenerierte 5-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-2-methyl-tetrahydrofuran-3-on(II) in Methanol glatt und selektiv zum sekundären Amin IIa debenzyliert. Das gegen Luftsauerstoff äusserst empfindliche, schnell braun werdende 2-Methyl-5-methylaminomethyl-tetrahydrofuran-3-on (IIa) wurde nicht isoliert, sondern unmittelbar nach der Herstellung in methanolischer Lösung mit Eisessig und Paraformaldehyd versetzt. Wir erwarteten dabei eine intramolekulare MANNICH-Kondensation, die sowohl zum Morpholin-Derivat VIII wie zum Pyrrolidin-Derivat XI führen kann. Aus den kompliziert zusammengesetzten Reaktionsgemischen gelang es nicht, die Verbindung VIII oder XI zu isolieren. Dies ist offenbar nicht der mangelnden Reaktionsfähigkeit des sekundären Amins IIa zuzuschreiben, sondern den physikalischen Eigenschaften von VIII und XI, die mittels der angewandten Aufarbeitungsmethoden nicht rein zu erhalten waren.

Die Synthese eines Gemisches von Stereoisomeren des bicyclischen N-Methylsuccinimids IX gelang schliesslich ausgehend vom 2-Methyl-4,5-dicarbäthoxy-tetrahydrofuran-3-on (VI), welches z. T. aus dessen bereits beschriebenem krist. Kupfersalz und z. T. aus den nicht kristallisierenden Kupfersalz-Mutterlaugen gewonnen [2] und durch Reduktion mit RANEY-Nickel, bzw. mit Natriumborhydrid, zu einem Gemisch der diastereomeren Hydroxy-dicarbonester VII reduziert wurde. Die nach Verseifen und Umsetzung mit Methylamin aus dem Hydroxy-diester VII erhaltenen Methylammoniumsalze VIIb gaben bei der Pyrolyse erwartungsgemäss Gemische verschiedener N-Methylimide, in denen alle 4 theoretisch möglichen Stereoisomeren vorzuliegen scheinen. Die relative Häufigkeit der einzelnen Stereoisomeren ist dabei weniger von der Herkunft des Keto-diesters VI abhängig, als von der Reduktions-

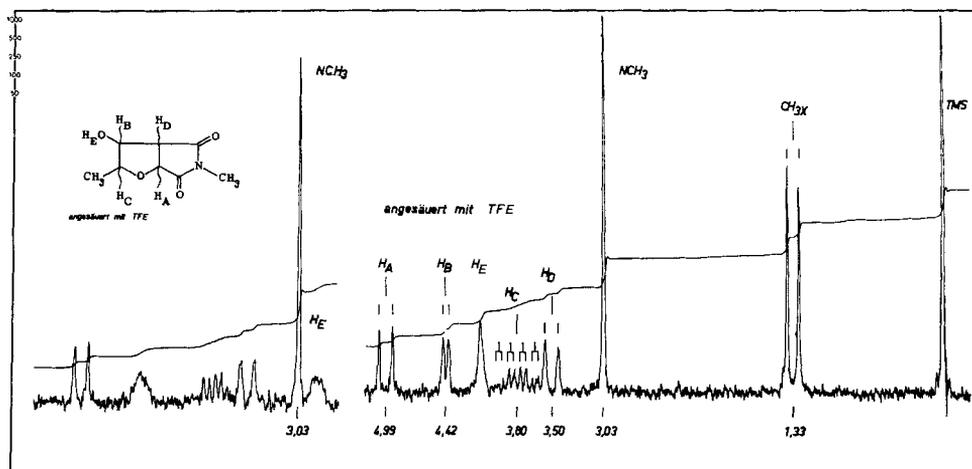


Fig. 3. NMR.-Spektrum von Succinimid IX

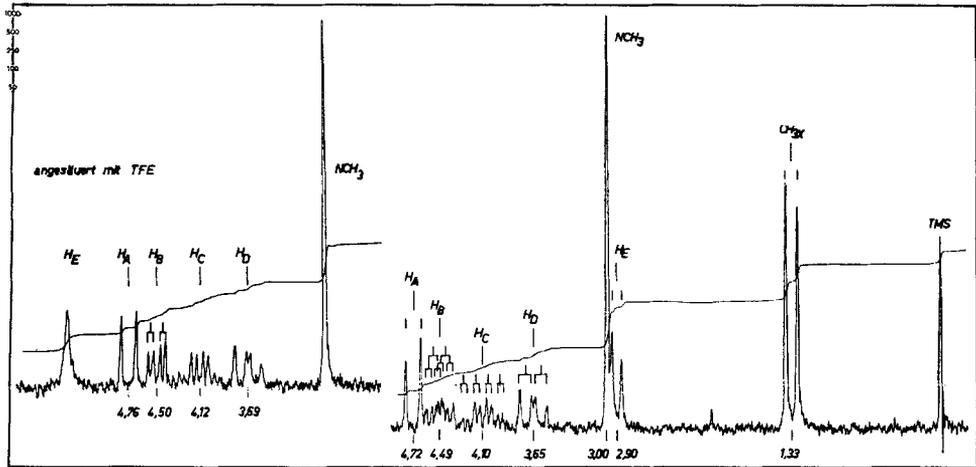


Fig. 4. NMR.-Spektrum von Succinimid IXa

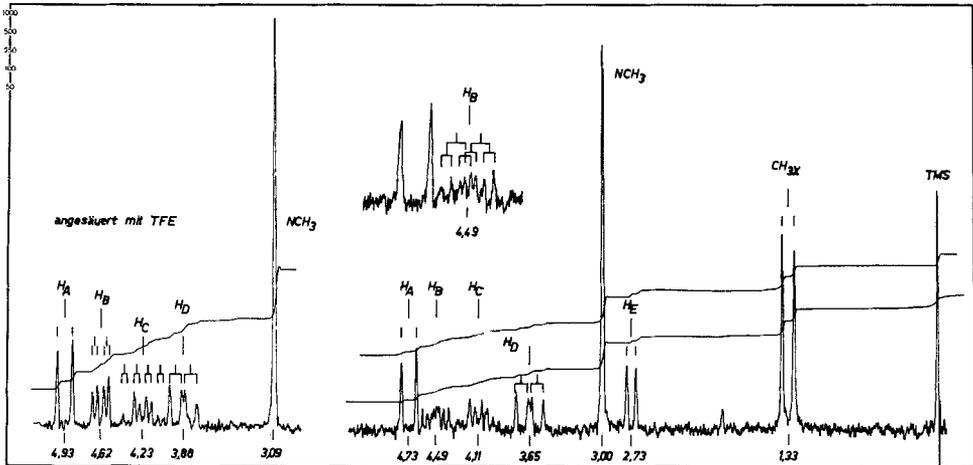


Fig. 5. NMR.-Spektrum von Succinimid IXb

methode. Die Reduktion des Ketoesters mit RANEY-Nickel führte zu Imid-Gemischen mit Rf 0,44/0,39 schwach/0,34 in Essigester, aus denen durch präparative Chromatographie an Silicagel und Kristallisation neben öligen Mischfraktionen die krist. Imide IX (Rf 0,44, Smp. 117–118°), IXa (Rf 0,34, Smp. 137–138°) und IXb (Rf 0,34, Smp. 175–176°) im Verhältnis 5 IX:25 IXa:1 IXb abgetrennt werden konnten. Anhand der analytischen Dünnschichtchromatogramme lag in den Gesamt-Imidgemischen das Mengenverhältnis bei ca. 30–50% IX:70–50% (IXa + IXb). Nach Reduktion des Ketoesters mit Natriumborhydrid lag das Verhältnis bei 84% IX:16% (IXa + IXb). Das vierte stereoisomere Imid, dem vermutlich Rf 0,39 zukommt, war stets nur in geringen Mengen vorhanden und konnte rein isoliert werden.

Auf Grund der Rf-Werte scheint in IX *cis*- und in IXa, IXb *trans*-Anordnung von Hydroxylgruppe und Imidstickstoff vorzuliegen. Für diese Annahme spricht

auch das Signal des Hydroxylprotons im NMR. von IX, IXa, IXb, deren versuchsweise Interpretation aus den Fig. 3, 4, 5 hervorgeht.

Das in grösserer Menge rein erhaltene Succinimid IXa, Smp. 137–138°, wurde mit Lithiumalanat in Tetrahydrofuran reduziert. Die Isolierung des gesuchten bicyclischen Pyrrolidin-Derivates X aus den Reduktionsprodukten bereitete erhebliche Schwierigkeiten, vor allem wegen seiner unerwarteten Flüchtigkeit mit Aceton-, Äther- und Methylenchlorid-Dampf. Sie gelang durch mehrfache, sorgfältige Hochvakuum-Destillation. Das in geringer Menge gewonnene, stark basische Destillat, Smp. ca. 10°, war chromatographisch einheitlich ($R_f = 0,80$ mit Aceton-Chloroformkonz. Ammoniak 7:2:1) und gab ein NMR.-Spektrum (vgl. Fig. 6), das zumindest wesentliche Merkmale des 2,5-Dimethyl-3-hydroxy-tetrahydrofuro[2,3-c]pyrrolidins (X) enthielt. Das Präparat gab mit Methyljodid ein einheitliches Methojodid Xa vom $R_f 0,73$ mit Isobutanol-Äthanol-Wasser (1:1:1).

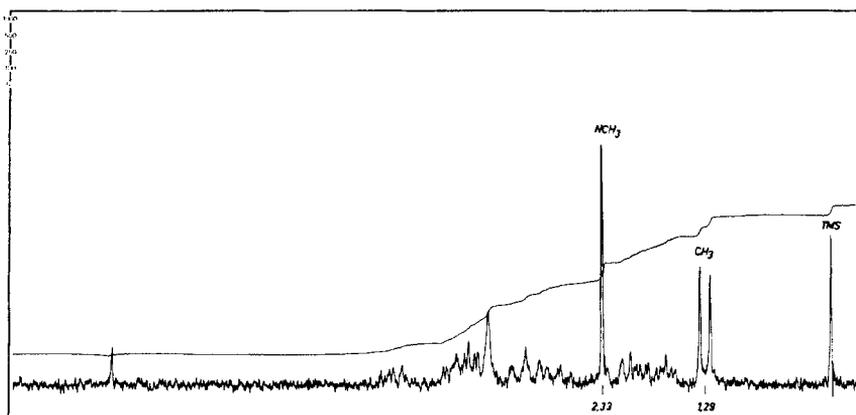
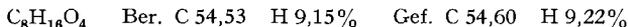


Fig. 6. NMR.-Spektrum von 2,5-Dimethyl-3-hydroxy-tetrahydrofuro[2,3-c]pyrrolidin (X)

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

Experimenteller Teil

2-Methyl-3,3-dimethoxy-5-hydroxymethyl-tetrahydrofuran (Ia). 14,3 g (70 mMol) 2-Methyl-3,3-dimethoxy-5-carbomethoxy-tetrahydrofuran (I)²⁾ wurden in 7 Min. zu einer gerührten, auf -10° gekühlten Suspension von 4,1 g (105 mMol) Lithiumalanat in 150 ml abs. Äther getropft. Nach 30 Min. wurden 24 ml Wasser, dann 50 ml 30-proz. KOH zugetropft. Der wässrige Anteil wurde mit Pottasche gesättigt, vom Äther abgetrennt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Äther- und Chloroform-Lösungen gaben 11,5 g Rohprodukt, das im Hochvakuum destilliert wurde. Hauptfraktion 9,1 g (74%), Sdp. 55–62°, $n_D^{20} = 1,450$. $R_f 0,58$ an Kieselgel mit Chloroform-Äthanol (5:1).



2-Methyl-5-(N-benzyl-N-methyl-aminomethyl)-tetrahydrofuran-3-on (II). Aus 2,7 g Alkohol Ia und 3,5 g Tosylchlorid in Pyridin wurden 5 g Tosylat Ib erhalten [2]. Das Tosylat Ib wurde mit 7,5 g Benzylmethylamin in 50 ml Toluol 24 Std. gekocht, im Vakuum zur Trockene eingedampft, 5 Std. mit 60 ml 2N NaOH und 13,2 g in Äther gelöstem Tosylchlorid geschüttelt und nach Zugabe von 50 ml 5N HCl mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die saure wässrige Lösung wurde mit

²⁾ $n_D = 1,438$; $R_f 0,17$ an Kieselgel G für Dünnschichtchromatographie «МЕРСК», aktiviert bei 140° , mit Benzol-Chloroform (1:1) als Laufmittel. Die Substanz wurde durch Besprühen mit Schwefelsäure und Erhitzen auf $150\text{--}180^\circ$ sichtbar gemacht.

100 ml 30-proz. KOH alkalisch gemacht, mit K_2CO_3 gesättigt und mit Äther ausgeschüttelt. Eindampfen gab 3,37 g (94%) rohes Amin II. Das Präparat gab bei 115° im Hochvakuum im Kugelrohr 2,95 g (83%) schwach gelbliches Destillat mit starkem Amingeruch; $n_D^{20} = 1,515$. Rf 0,70 mit Chloroform-Alkohol (4:1). IR. 1750 cm^{-1} .

$C_{14}H_{19}O_2N$ Ber. C 72,07 H 8,21% Gef. C 72,24 H 8,32%

Saures Oxalat von II. Zu 875 mg 2-Methyl-5-(N-benzyl-N-methyl-aminomethyl)-tetrahydrofuran-3-on (II) in 50 ml abs. Äther wurde die Lösung von 338 mg wasserfreier Oxalsäure in abs. Äther getropft. Die Mischung wurde langsam auf 40 ml eingengt. Das abfiltrierte Oxalat (1,20 g) wurde aus Methanol-Acetonitril-Essigester und aus Methanol-Essigester umkristallisiert und zur Analyse 90 Std. bei 60° im Hochvakuum getrocknet; Smp. 148–150°. Das Präparat war bei 120–130° im Hochvakuum unzersetzt sublimierbar. $pK = 6,66$ in 80-proz. Methylcellosolve. Äquiv.-Gew. Ber. 161,7; Gef. 167.

$C_{16}H_{21}O_6N$ Ber. C 59,43 H 6,55% Gef. C 59,05 H 6,62%

Aus einem Ansatz konnte beim Umkristallisieren als schwerer lösliches Nebenprodukt in geringer Menge ein isomeres Oxalat in weissen Flittern abgetrennt werden, Smp. 180–181° aus Methanol-Essigester. Im Hochvakuum bei 120–130° unzersetzt sublimierbar.

$C_{16}H_{21}O_6N$ Ber. C 59,43 H 6,55% Gef. C 59,11 H 6,59%

Reduktion von DL-Normuscaron (IIb) mit Diboran. Die Mischung von 755 mg über das Oxalat gereinigtem DL-Normuscaron (IIb) [2] in 10 ml abs. Äther und 7 ml 0,4 M Diboran in Tetrahydrofuran [9] wurde nach 1 Std. bei 20° portionenweise mit Methanol versetzt und auf dem Wasserbad abgedampft, bis die Flammenfärbung auf Bor nur noch schwach positiv ausfiel (Verbrauch ca. 80 ml Methanol). Das Rohprodukt (910 mg) war ein Gemisch. Rf 0,0 und 0,36 mit Chloroform-Essigester (1:3); Rf 0,24; 0,33; 0,43; 0,57; 0,82 mit Aceton-Chloroform-konz. Ammoniak (14:5:1). Chromatographie von 500 mg Subst. an 40 g neutralem Aluminiumoxid (Akt. III) gab mit 350 ml Benzol als erstes Eluat 15 mg Verunreinigungen. 50 ml Benzol-Äther (1:1) eluierten 95 mg Borazan-Norbasen-Gemisch ca. 1:1. Weitere Elution mit 150 ml Benzol-Äther (1:1) gab 270 mg Gemisch der diastereomeren Borazane als farbloses Öl.

$C_8H_{20}O_2NB$ Ber. C 55,52 H 11,65 N 8,09% Gef. C 55,71 H 11,73 N 8,18%

500 mg Norbasen-Borazane wurden zunächst mit 10 ml ca. 2,5 N methanolischer Salzsäure und dann unter Zugabe von frischem Methanol eingedampft, bis die Borprobe – grüne Flammenfärbung des Destillats – nach ca. 30 ml Destillat negativ ausfiel. Der Eindampfrückstand wurde in wenig 2 N $KHCO_3$ und Methylenechlorid gelöst, die Lösung mit K_2CO_3 getrocknet und eingedampft. Das Norbasengemisch destillierte im Kugelrohr bei 50–70°/0,1 Torr; Ausbeute 250 mg.

$C_8H_{17}O_2N$ Ber. C 60,34 H 10,76% Gef. C 60,23 H 10,89%

N,N-Dimethyl-N-cyclohexyl-borazan (V). Die Mischung von 300 mg (2,36 mMol) N,N-Dimethyl-cyclohexylamin (IV) und 3 ml 0,4 M Diboran in Tetrahydrofuran [9] wurde nach 45 Min. mit 30 ml Methanol versetzt und nach 48 Std. eingedampft. Das Präparat wurde in Äther aufgenommen und durch 5 g Aluminiumoxid (Akt. 1) filtriert. Aus Methanol-Benzol und aus Alkohol-Wasser lange flache Prismen, Smp. 50–50,5°.

$C_8H_{20}NB$ Ber. C 68,11 H 14,29 N 9,93% Mol.-Gew. 141,1
Gef. C 68,33 H 14,27 N 10,02% Mol.-Gew. 143,5

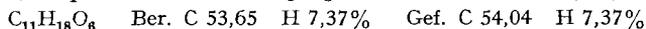
2-Methyl-3-hydroxy-4,5-dicarbäthoxy-tetrahydrofuran (VII). – a) 22 g 2-Methyl-4,5-dicarbäthoxy-tetrahydrofuran-3-on (VI) [10] aus krist. Kupfersalz wurden in Feinsprit mit 5 g RANEY-Nickel W8 unter Wasserstoff geschüttelt. Die Hydrierung kam nach 10 Tagen und Aufnahme von 60% der ber. Menge Wasserstoff zum Stillstand. Der Katalysator wurde abfiltriert. Beim Eindampfen des grünlichen Filtrats blieb ein braunes dickflüssiges Öl, aus dem bei 121–124°/0,15–0,2 Torr 9,2 g (41%) Stereoisomeregemisch VII, $n_D^{20} = 1,452$, destillierten. Rf 0,52/0,59/0,67 (Hauptprodukt), grauviolette Flecke, und geringe Verunreinigungen bei Rf 0,41 und 0,73 als braune Flecke, mit Benzol-Äthanol (5:1).

$C_{11}H_{18}O_6$ Ber. C 53,65 H 7,37% Gef. C 53,61 H 7,34%

b) Aus einem Ansatz zur Herstellung von 2-Methyl-4,5-dicarbäthoxy-tetrahydrofuran-3-on (VI) aus 150 g Milchsäure-äthylester und 75 g Maleinsäure-diäthylester [10] wurden nach Abtrennung des krist. Kupfersalzes (40 g) die grünen Mutterlaugen stark eingengt und mit 10-proz.

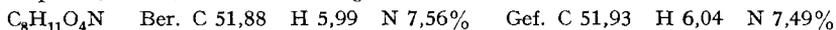
Schwefelsäure zersetzt. Mehrmalige Destillation gab 13,5 g nicht ganz reines Ketoester-Gemisch, das wie unter a) mit RANEY-Nickel hydriert wurde. Vom Reduktionsprodukt dest. 5 g bei 75–95° im Hochvakuum; $n_D^{20} = 1,447$.

c) 21,2 g 2-Methyl-4,5-dicarbäthoxy-tetrahydrofuran-3-on (VI) [10] wurden in 150 ml Methanol unter Rühren bei -70° portionenweise mit 1,06 g Natriumborhydrid versetzt und im Verlauf von 6 Std. auf 20° gebracht. Der Ansatz wurde nach Zugabe von 4 ml Eisessig und 12 ml Wasser 1 Std. weitergerührt, auf dem Wasserbad eingeeengt und nach Zufügen von 120 ml Methanol vollständig eingedampft. Das 30 Min. im Hochvakuum getrocknete Präparat wurde in Methylchlorid aufgenommen und vom Natriumacetat abfiltriert. Bei 100–119°/0,14 Torr destillierten 6,4 g (77%) Stereoisomergemisch VII, $n_D^{20} = 1,456$. Rf 0,52 und 0,59, grauviolette Flecke, und bei Rf 0,39 und 0,73 Spuren von Verunreinigungen mit Benzol-Äthanol (5:1).

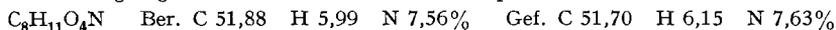


2-Methyl-3-hydroxy-tetrahydrofuran-4,5-dicarbonsäure-N-methylimide (IX, IXa, IXb). 6,5 g (26,4 mMol) 2-Methyl-3-hydroxy-4,5-dicarbäthoxy-tetrahydrofuran (VII) (Stereoisomergemisch), hergestellt nach a), wurden auf dem Wasserbad bis zur dauernden Rotfärbung auf Phenolphthalein portionenweise mit 1 N NaOH versetzt (Verbrauch 53 ml). Die Lösung wurde mit dem sauren Ionenaustauscher Nalcite HCR-8 von Natrium-Ionen befreit, nach Zugabe von 17 ml 20-proz. wässrigem Methylamin zur Trockene eingedampft, bei 80–90° im Hochvakuum getrocknet und in 2 Portionen bei 125–130° pyrolysiert, wobei sich die dünnflüssige Schmelze unter Gasentwicklung allmählich dunkelbraun färbte. Bei 135–155°/0,1–0,2 Torr destillierte das zähflüssige, rohe Pyrolysenprodukt IX, IXa, IXb (3,1 g). Der nicht destillierbare Rückstand wog 0,7 g. Das Destillat wurde in Chloroform an 50 g Kieselgel (MERCK, Korngrösse 0,02–0,5 mm) adsorbiert. Essigester eluierte 2,3 g Imidgemisch als gelbliches Öl; 3 Flecke bei Rf 0,44/0,39 schwach/0,34 mit Essigester. Weitere Ansätze mit 2-Methyl-3-hydroxy-4,5-dicarbäthoxy-tetrahydrofuran (VII), welche nach a), b) oder c) hergestellt worden waren, gaben vergleichbare Ausbeuten an Imidgemisch.

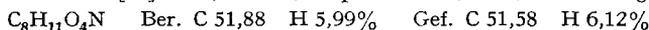
Das Imidgemisch (2,3 g) wurde an 300 g Kieselgel mit Essigester chromatographiert. 700 ml Essigester eluierten 110 mg apolare Produkte, worauf mit 150 ml Essigester 185 mg Imid IX kamen. Aus Benzol 95 mg dicke Kristalle, Smp. 114–116°, aus Methylchlorid-Benzol-Cyclohexan Smp. 117,5–118°; Rf 0,44 mit Essigester.



Weitere 150 ml Essigester eluierten 115 mg nicht kristallisierbares Substanzgemisch; Rf 0,44/0,39/0,34 mit Essigester. Dann folgten mit 500 ml Essigester 570 mg Substanz; Rf 0,34 mit Essigester. Aus Essigester-Cyclohexan 435 mg Imid VIIIa, Smp. 136–137°. Gradientsublimation [11] im Hochvakuum gab grosse flächenreiche Kristalle, Smp. 137–138°.



Aus den Mutterlaugen von Imid VIIIa kristallisierten 17 mg Imid VIIIb, Smp. 172–178°. Nach Gradientsublimation [11] bei 0,01 Torr, Smp. 175–176°, Rf 0,34 mit Essigester.



2,5-Dimethyl-3-hydroxy-tetrahydrofuro[2,3-c]pyrrolidin X. Unter Rühren wurde zur Lösung von 150 mg (0,8 mMol) 2-Methyl-3-hydroxy-4,5-dicarbonsäure-N-methylimid (IXa) in 50 ml abs. Tetrahydrofuran bei -40° 1 ml frische 1,31 M Lösung von Lithiumalanat in abs. Tetrahydrofuran gegeben. Der Ansatz wurde innert 3 Std. auf 20° erwärmt und nach Zugabe von 0,2 ml 1,31 M Lithiumalanat-Lösung rasch 15 Min. zum Sieden erhitzt. Die abgekühlte Mischung wurde mit 60 μ l Wasser, 60 μ l 15-proz. Kalilauge und nochmals mit 180 μ l Wasser langsam zersetzt, filtriert und im Vakuum kalt eingedampft. Der stark basische Rückstand (140 mg) war mit Aceton-, Äther- und Methylchlorid-Dampf flüchtig. Die Reinigung des Produkts erfolgte durch mehrfache sorgfältige Destillation in einem mit Trockeneis gekühlten Rohr bei 60°/0,02 Torr. Smp. ca. 110°, Rf 0,80 mit Aceton-Chloroform-konz. Ammoniak (7:2:1).

Methojodid Xa. Eine Probe des Pyrrolidins X wurde mit überschüssigem Methyljodid 24 Std. bei 20° gehalten und dann eingedampft. Im Papierchromatogramm (WHATMAN Nr. 1) 1 ziegelroter Fleck, Rf 0,73 mit Isobutanol-Äthanol-Wasser (1:1:1) und DRAGENDORFF-Reagens.

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

ZUSAMMENFASSUNG

Die Reduktion von Normuscaron (IIb) mit Borwasserstoff führte wie die meisten andern bisher untersuchten Reduktionsmethoden zu allen 4 Norbasen (III, IIIa, IIIb, IIIc) der Muscarinreihe, für deren chromatographisch-analytische Bestimmung ein einfaches, zuverlässiges System gefunden wurde. Zwei stereoisomere Verbindungen mit der Struktur des N-Benzylderivats II wurden nebst dem N,N-Bisnormuscaron (IIa) erstmals hergestellt.

Ausgehend von 2-Methyl-4,5-dicarbäthoxy-tetrahydrofuran-3-on (VI) gelang die Herstellung der drei stereoisomeren, racemischen, bicyclischen N-Methylsuccinimide IX, IXa, IXb, eines 2,5-Dimethyl-3-hydroxy-tetrahydrofuro[2,3-c]pyrrolidins (X) und dessen Methojodids Xa.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 14. Mitt.: E. HARDEGGER, N. CHARIATTE & N. HALDER, *Helv.* **49**, 580 (1965).
 [2] E. HARDEGGER, H. CORRODI & N. CHARIATTE, *Helv.* **44**, 1193 (1961).
 [3] H. CORRODI, E. HARDEGGER, F. KÖGL & P. ZELLER, *Experientia* **13**, 138 (1957); N. CHARIATTE, Diss. ETH, Zürich, Prom. Nr. 2978 (1960).
 [4] C. H. EUGSTER, F. HÄFLIGER, R. DENSS & E. GIROD, *Helv.* **41**, 205 (1958).
 [5] Vgl. dazu C. H. EUGSTER, *Advances in Organic Chemistry*, Vol. II, 427 (1960).
 [6] C. H. EUGSTER, F. HÄFLIGER, R. DENSS & E. GIROD, *Helv.* **41**, 705 (1958).
 [7] C. H. EUGSTER, *Helv.* **39**, 1023 (1956).
 [8] E. C. ASHLY, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 4791 (1958).
 [9] G. ZWEIFEL & H. C. BROWN, *Organic Reactions* **13**, 1 (1963).
 [10] H. CORRODI, E. HARDEGGER & F. KÖGL, *Helv.* **40**, 2454 (1957).
 [11] F. A. ASKEW, R. B. BOURDILLON, T. A. WEBSTER & Mitarb., *Proc. Roy. Soc. B* **107**, 76, 91 (1930); **108**, 3040 (1931).

130. Darstellung und strukturelle Eigenschaften von Ni(CN)₂, 2H₂O und Ni(CN)₂, 1¹/₂H₂O

von A. Ludi und R. Hügi

(25. IV. 67)

1. Einleitung. – Im Gegensatz zu den eingehend untersuchten Clathraten des Nickelcyanids [1] besitzt man für die Nickelcyanide der allgemeinen Zusammensetzung Ni(CN)₂, nH₂O keine zuverlässigen Daten über Darstellung, Wassergehalt und Struktur. In einer kürzlich erschienenen Zusammenstellung über Cyanidverbindungen der Übergangsmetalle geben CHADWICK & SHARPE [2] Hydratstufen von 2, 3, 4 und 7 H₂O pro Ni(CN)₂ an, allerdings ohne Erwähnung der Herstellungsmethoden. Die häufig verwendete Methode von HOFMANN & HÖCHTLEN [3] zur Darstellung von Ni(CN)₂, 4H₂O bzw. Ni(CN)₂, 3H₂O [4] führt nicht zu Hydraten, sondern zu einem Ammoniakat-Hydrat der Zusammensetzung Ni(CN)₂, NH₃, 1/4 H₂O [5]. Da keine röntgenographischen Daten der reinen Hydrate vorliegen, haben wir wasserhaltige Nickelcyanide nach verschiedenen Methoden hergestellt und ihre strukturellen Eigenschaften untersucht.