

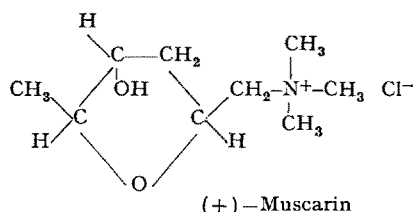
## Brèves communications - Kurze Mitteilungen Brevi comunicazioni - Brief Reports

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. — Für die kurzen Mitteilungen ist ausschliesslich der Autor verantwortlich. — Per le brevi comunicazioni è responsabile solo l'autore. — The editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

### Über Muscarin<sup>1</sup>

#### *Synthese eines Gemischs von Muscarin und seinen stereoisomeren Formen*

In einer Untersuchung<sup>2</sup> von KÖGL, SALEMINK, SCHOUTEN und JELLINEK wurde über neue Ergebnisse auf dem Muscaringebiet berichtet. Die im Jahre 1931 für Muscarin angenommene Konstitution eines quaternären Trimethylammoniumsalzes von  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -oxyvaleraldehyd  $[C_8H_{18}O_2N]^+Cl^-$  hat sich als unrichtig erwiesen. Die nunmehr mit Hilfe chromatographischer Methoden ausgeführte Isolierung dieses Alkaloids aus Fliegenpilzen führte in Übereinstimmung mit neueren Untersuchungen aus anderen Laboratorien (EUGSTER<sup>3</sup>, BALENOVIC<sup>4</sup> et al., KUEHL et al.<sup>5</sup>) zur Bruttoformel  $[C_9H_{20}O_2N]^+Cl^-$ . Wir fanden, dass Fliegenpilze daneben auch das beim pharmakologischen Test am Froschherzen noch aktivere *Acetylcholin* enthalten. Beim Hofmann'schen Abbau des Muscarins konnte ausser Normuscarin nur Trimethylamin als Abbauprodukt identifiziert werden. Die beiden Sauerstoffatome liegen in einer Hydroxylgruppe und einem Tetrahydrofuranring vor. Letzteres ergab sich unter anderem aus dem Infrarot-Absorptionsspektrum. Durch Reduktion des Muscarins mit Jodwasserstoffsäure und nachfolgende Hydrierung liess sich Trimethyl-hexyl-ammoniumhydroxyd in Form des Chloraurats isolieren. Diese Base enthält – abgesehen von den beiden Sauerstoffatomen – noch das gesamte Skelett des Muscarin-Kations. Ihre Bildung steht nicht im Einklang mit den von EUGSTER<sup>3</sup> angenommenen Formeln für Muscarin. Die endgültige Festlegung der Struktur und des räumlichen Baus erfolgte durch die Röntgenanalyse<sup>6</sup>. Muscarin ist das quaternäre Trimethyl-ammoniumsalz von 2-Methyl-3-oxy-5-(aminomethyl)-tetrahydrofuran:



<sup>1</sup> 4. Mitteilung über Muscarin.

<sup>2</sup> F. KÖGL, C. A. SALEMINK, H. SCHOUTEN und F. JELLINEK, *Rec. trav. chim. Pays-Bas* (im Druck).

<sup>3</sup> C. H. EUGSTER, *Helv. chim. Acta* **39**, 1002, 1023 (1956). – Vgl. auch C. H. EUGSTER und P. G. WASER, *Exper.* **10**, 298 (1954).

<sup>4</sup> K. BALENOVIC, D. CERAR, B. GASPERT und T. GALIJAN, *Arkiv. Kem.* **27**, 107 (1955).

<sup>5</sup> F. A. KUEHL, N. LEBEL und J. W. RICHTER, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 6665 (1955).

<sup>6</sup> Laboratorium für Kristallchemie der Rijksuniversiteit Utrecht (Direktor Prof. Dr. J. M. BRJVOET); siehe F. JELLINEK, *Acta Crystallographica* (im Druck).

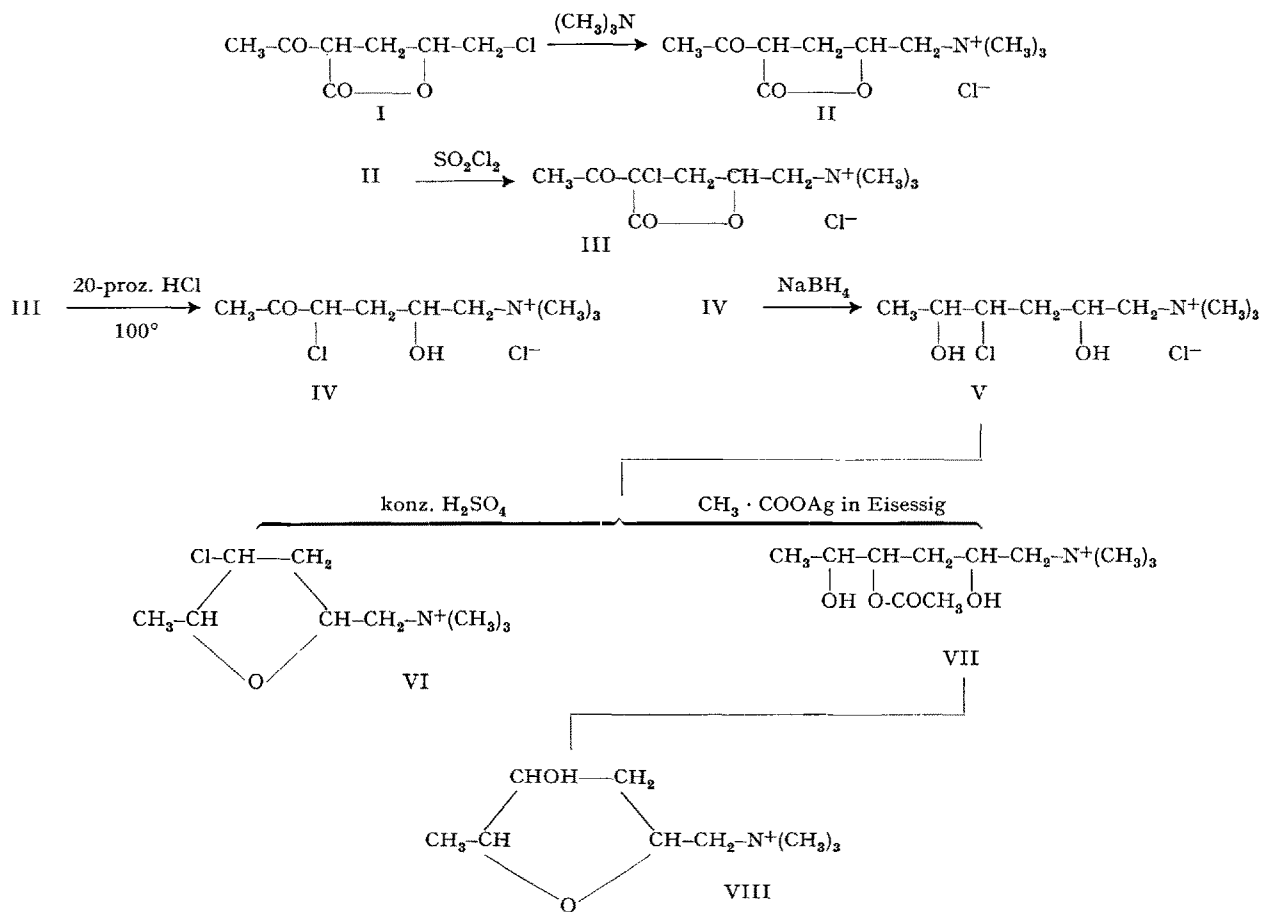
In Anbetracht der drei asymmetrischen Kohlenstoffatome sind bei der Synthese *vier* Racemate zu erwarten, falls man von inaktivem Material ausgeht und bei den angewandten Methoden alle theoretisch möglichen Konfigurationen entstehen. Von den verschiedenen Projekten zur Synthese des Muscarins und seiner Stereoisomeren hat das umstehende Reaktionsschema zuerst zu einem Erfolg geführt.

Die Konstitution des als Ausgangsmaterial dienenden  $\alpha$ -Acetyl- $\delta$ -chlor- $\gamma$ -valerolactons<sup>7</sup> (I) haben wir durch Hydrolyse und Perjodat-Titration sichergestellt. Das Lacton wurde mit einem Mol Trimethylamin eine Stunde auf 150° erhitzt. Nach Entfernung des unumgesetzten Trimethylamins und Ausschütteln mit Äther haben wir den wässrigen Auszug des Reaktionsprodukts über Norit chromatographiert. Das quaternäre Trimethylammoniumsalz II bildet farblose Kristalle vom Smp. 228°. Die Chlorierung zu Verbindung III erfolgte unter Eiskühlung durch tropfenweises Zufügen von frisch destilliertem Sulfurylchlorid<sup>8</sup>. Das allmählich erstarrende Reaktionsprodukt wurde einen Tag im Vacuum über Ätznatron bewahrt und dann eine Lösung in 20prozentiger Salzsäure auf 100° erhitzt, bis die Kohlensäureentwicklung beendet war. Nach Neutralisation mit  $BaCO_3$  und Eindampfen haben wir den Rückstand zur Entfernung anorganischer Salze mit absolutem Alkohol ausgezogen. Aus diesem Extrakt liess sich das kristallinische Chloraurat des Stereoisomerenmischs von IV isolieren. Die Reduktion der Ketogruppe von IV erfolgte mit Natriumborhydrid in wässriger Lösung. Zur Entfernung der Borsäure wurde angesäuert und wiederholt mit Methanol abgedampft. Die durch Extraktion mit absolutem Alkohol gewonnene Verbindung V haben wir in konz.  $H_2SO_4$  aufgenommen und diese Lösung 5 min auf 90° erwärmt. Wie REPPE<sup>9</sup> gefunden hat, erfolgt unter ähnlichen Bedingungen bei verwandten 1,4-Diolen der Ringschluss zum entsprechenden Tetrahydrofuran. In unserem Fall führt der Ringschluss zwar zum erwarteten Chlor-derivat VI, dagegen fanden wir keine geeignete Arbeitsweise für den Austausch des Chloratoms durch die Hydroxylgruppe. Zur Umgehung dieser Schwierigkeit wurde die Lösung von Verbindung V in Eisessig in der üblichen Weise mit Silberacetat behandelt. Nach Entfernung der Silbersalze haben wir Verbindung VII (als Rohprodukt) zur Hydrolyse mit 20prozentiger  $H_2SO_4$  7 h auf 125° erwärmt. Hierauf wurde im Vacuum bei einer Badtemperatur von 40° eingeeengt und die auf diese Weise erhaltene Lösung der Triol-base in konzentrierter  $H_2SO_4$  10 min auf 90° erhitzt. Die übliche Aufarbeitung lieferte einen Sirup, dessen wässrige Lösung wir über Norit chromatogra-

<sup>7</sup> W. TRAUBE und E. LEHMANN, *Ber.* **34**, 1971 (1901).

<sup>8</sup> Vgl. u. a. J. R. STEVENS und G. A. STEIN, *J. Amer. chem. Soc.* **62**, 1045 (1940).

<sup>9</sup> W. REPPE, *Liebigs Ann. Chem.* **596**, 90, 118 (1955).



phierten. Aus den Mittelfractionen liess sich ein kristallisiertes Chloraurat isolieren, das nach Umkristallisieren aus Wasser bei 69–72° schmolz.

$\text{C}_9\text{H}_{20}\text{O}_2\text{NAuCl}_4$  (513)

Ber. C	21,24	H	3,90	N	2,73	Cl	27,68	Au	38,40
Gef.	21,34		3,94		2,77		27,92		38,67

Das durch die Zerlegung des Chloraurats erhaltene Chlorid zeigt papierchromatographisch einen  $R_F$ -Wert von 0,50 in Butanol-Äthanol-Wasser (5:5:2), übereinstimmend mit dem  $R_F$ -Wert von natürlichem Muscarin. Die Infrarot-Spektren des synthetischen Produkts und des natürlichen Alkaloids stimmen in den Hauptbanden weitgehend überein, nur in einigen Gebieten (zum Beispiel bei CH-Frequenzen) zeigt ersteres viel weniger ausgeprägte Feinstrukturen, wie das bei einem Gemisch von Stereoisomeren erwartet werden kann.

Die pharmakologische Wirksamkeit am Froschherzen beträgt bei dem synthetischen Gemisch von Stereoisomeren etwa ein Drittel von der des Naturprodukts.

F. KÖGL, H. C. COX und  
C. A. SALEMINK

Organisch-chemisches Laboratorium der Rijksuniversiteit Utrecht (Holland), den 28. Februar 1957.

#### Summary

A recent investigation of KÖGL, SALEMINK, SCHOUTEN, and JELLINEK established the constitution of muscarin as the quaternary trimethyl-ammonium salt of 2-

methyl-3-hydroxy-5-(amino-methyl)-tetrahydrofuran. Moreover the X-ray analysis elucidated the complete stereochemical configuration of the alkaloid.

There are various possibilities for a synthetic approach. The present communication gives a preliminary description of a synthesis which started from  $\alpha$ -acetyl- $\delta$ -chloro- $\gamma$ -valerolactone, leading to a mixture of muscarin and its stereochemical isomers. The synthetic product gives the same  $R_F$ -value and a very similar infrared spectrum. The pharmacological activity on the frog heart is about one third of that of the natural alkaloid.

#### Synthese von Stereoisomeren des Muscarins<sup>1</sup>

Im Anschluss an die Versuche von F. KÖGL, H. C. COX und C. A. SALEMINK<sup>2</sup> berichten wir kurz über weitere Synthesen auf dem Muscarin-Gebiet, die gemäss folgendem Schema ausgeführt wurden.

$\alpha$ -Jodpropionsäure-äthylester (I) gab beim Kochen mit Äpfelsäure-diäthylester (II) und Silbercarbonat in Dioxan einen Äther-triester V<sup>3</sup> (Kp. 0,1 135°,  $\nu$  CO bei 1740  $\text{cm}^{-1}$ ), welcher beim Cyclisieren mit Natrium-äthylat zu dem über das Kupfersalz  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_{12}\text{Cu}$ , Smp. 177–181°, isolierten  $\beta$ -Keto-dicarbonsäureester VI (Kp. 0,1 110–125°,  $\nu$  CO bei 1780  $\text{cm}^{-1}$ , 1740  $\text{cm}^{-1}$ ) führte.

<sup>1</sup> 5. Mitteilung über Muscarin. Vorläufige Mitteilung.

<sup>2</sup> Siehe vorangehende 4. Mitteilung über Muscarin.

<sup>3</sup> Von allen in dieser Mitteilung erwähnten Verbindungen wurden gutstimmende Analysenwerte erhalten.