

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



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 Chloroaurats 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- $\gamma$ -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>

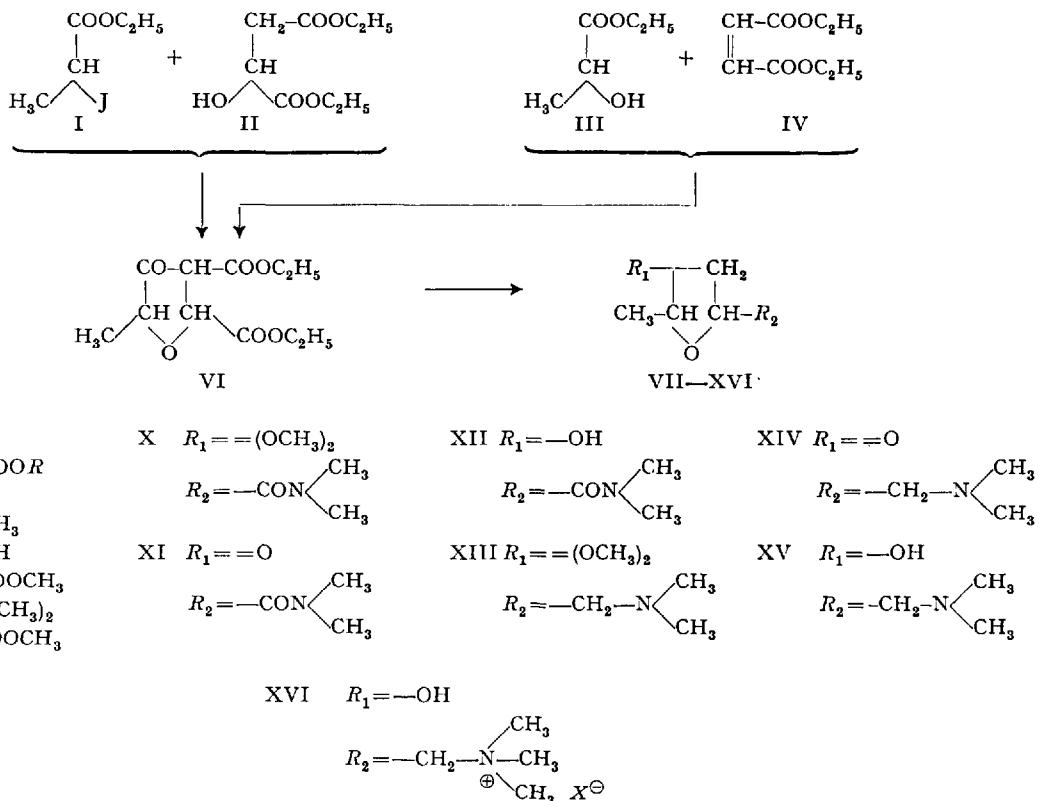
Im Anschluss an die Versuche von F. KÖGL, H. C. COX und C. A. SALEMINK<sup>2</sup> berichten wir kurz über weitere Synthesen auf dem Muscarin-Gebiet, die gemäß folgendem Schema ausgeführt wurden.

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



VI konnte auch durch Kondensation von Milchsäure-äthylester (III) und Maleinsäure-äthylester (IV) mit Natrium erhalten werden<sup>4</sup>; IR.-Spektrum identisch mit vorigem Produkt. Verseifung des Keto-dicarbonsäureesters VI mit Schwefelsäure lieferte die 2-Methyl-3-tetrahydrofuranon-5-carbonsäure (VIIa), Kp.<sub>0,01</sub> 105°, die mit Diazomethan zum 2-Methyl-5-carbomethoxytetrahydrofuranon-(3) (VIIb) (Kp.<sub>11</sub> 107°, ν CO 1770 cm<sup>-1</sup>, Schultei bei 1740 cm<sup>-1</sup>) verestert wurde.

Der γ-Ketoester VIIb diente als Ausgangsprodukt für verschiedene Synthesen.

Hydrierung von VIIb mit Raney-Nickel gab den Hydroxyester VIII (Kp.<sub>0,05</sub> 110°, ν OH 3500 cm<sup>-1</sup>, ν CO 1740 cm<sup>-1</sup>). Ein Produkt derselben Bruttozusammensetzung wurde auch durch Reduktion von VIIb mit Natriumborhydrid erhalten (Kp.<sub>0,01</sub> 110°, identisches IR.-Spektrum). Umsetzung des Hydroxyesters VIII mit Dimethylamin im Bombenrohr führte zum Hydroxydimethylamid XII (Kp.<sub>0,01</sub> 135°, ν OH 3550 cm<sup>-1</sup>, ν CO 1640 cm<sup>-1</sup>), aus welchem durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid ein Gemisch von Stereoisomeren der Konstitution XV bereitst wurde. (Kp.<sub>0,01</sub> 100–105°, ν OH 3500 cm<sup>-1</sup>). XV wurde mit Methyljodid ins teilweise kristallisierte Methojodid XVI ( $X = J$ ) übergeführt, welches mit AgCl das Gemisch der Stereoisomeren von Muscarinchlorid (XVI,  $X = Cl$ ) ergab; C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>NCl Ber. C 51,54 H 9,61%; Gef. C 51,14 H 9,84%, ν OH 3400 cm<sup>-1</sup>. IR. praktisch identisch mit natürlichem Muscarinchlorid, ebenso  $R_F$ -Werte in 3 verschiedenen Systemen. XVI gab mit Tetraphenylboronat-Natrium ein schön kristallisiertes Tetraphenylboronat-Gemisch C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>O<sub>2</sub>NB, Smp. 152° unscharf.

Eine weitere Synthese aus VIIb führte über das Dimethylketal IX (Kp.<sub>1</sub> 121°, ν CO 1740 cm<sup>-1</sup>) zum Di-

methylketal-dimethylamid X (Kp.<sub>0,01</sub> 140°, ν CO 1650 cm<sup>-1</sup>) und weiter zum Ketoamid XI (Kp.<sub>0,01</sub> 140°, ν CO 1770, 1660 cm<sup>-1</sup>). Dinitrophenylhydrazone-Gemisch C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>N<sub>5</sub>, Smp. 195°. Reduktion des Ketoamids XI gab wieder ein Gemisch von Stereoisomeren der Formel XV, Kp.<sub>0,01</sub> 100°.

Reduktion des Dimethylketal-dimethylamids X mit Lithiumaluminiumhydrid ergab über das nichtisolierte Ketal XIII das 2-Methyl-5-dimethylaminomethyl-tetrahydrofuranon-(3) (XIV), Kp.<sub>0,01</sub> 90°, ν CO 1770 cm<sup>-1</sup>, aus welchem mit Lithiumaluminiumhydrid ein Gemisch von Stereoisomeren der Formel XV erhalten wurde.

Über die Trennung der Racemate und ihre pharmakologische Wirksamkeit wird später an anderer Stelle berichtet werden.

H. CORRODI, E. HARDEGGER,  
F. KÖGL und P. ZELLER

Organisch-chemische Laboratorien der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich, der Rijksuniversiteit Utrecht (Holland) und der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel, den 28. Februar 1957.

### Summary

Using ethyl α-iodopropionate (I) and diethyl malate (II) or ethyl lactate (III) and diethyl maleate (IV) as starting materials, the furanone derivatives VI and VIIb have been prepared. The latter has been converted into a mixture (XVI) of muscarin and its stereoisomers by various methods summarized in the formulae.

<sup>4</sup> Vgl. M. DAVIS und W. BRADLEY, Brit. Pat. 568.402 (3.4. 1945).