

## 18. Über Muscarin

11. Mitteilung<sup>1)</sup>

### Synthese von bisquaternären, dem Muscarin ähnlichen Verbindungen<sup>2)</sup>

von J. Kiss<sup>3)</sup>, H. Furter<sup>3)</sup>, F. Lohse und E. Hardegger

(5. XII. 60)

Die ausgeprägten biologischen Wirkungen des Muscarins liessen es interessant erscheinen, einige dem Muscarin strukturell nahestehende quaternäre Ammoniumsalze der Tetrahydrofuran-Reihe herzustellen und pharmakologisch zu prüfen. Die neuen, auf Grund ihrer Herstellungweise sterisch eindeutig festgelegten Verbindungen IX, X, XI, XII, XVI unterscheiden sich von Muscarin und seinen Stereoisomeren durch die Anwesenheit einer zweiten quaternären Ammoniumgruppe, sowie durch den Mehr- (IX, X, XVI) oder Mindergehalt (XII) eines Hydroxyls.

Die Verbindung X ist der optische Antipode zu XVI, welcher an den C-Atomen 2, 3 und 5 des Tetrahydrofuran-Rings dieselbe absolute Konfiguration ( $2S, 3R, 5S$ )<sup>4)</sup> wie natürliches Muscarin aufweist<sup>5)</sup>. XII ist als Mesoform optisch inaktiv.

Aus der Formelübersicht geht hervor, dass die fünf neuen bisquaternären Ammoniumsalze (IX bis XII, XVI) aus nur zwei Ausgangsstoffen, nämlich D-Glucosamin-hydrochlorid und L-Glucosaminsäure<sup>5)</sup> zugänglich sind. Die in der Herstellung von XII als Zwischenprodukt formulierte Furan-2,5-dicarbonsäure (IV) wird präparativ natürlich viel zweckmässiger z. B. aus Zuckersäure gewonnen<sup>6)</sup>.

Nach FISCHER & TIEMANN<sup>7)</sup> erhält man D-Chitarsäure (II) aus D-Glucosaminsäure (I) und Silbernitrit in schlechten, zwischen 15–30% schwankenden Ausbeuten<sup>5)</sup><sup>8)</sup>. Die Vorschrift konnte nun soweit verbessert werden (vgl. exp. Teil), dass die reproduzierbaren Ausbeuten an Chitarsäure 70–77% betragen, wobei für die Umsetzung anstelle von Silbernitrit das billigere Natriumnitrit verwendet wurde. Die rohe D-Chitarsäure enthielt etwa 16% Lacton bzw. Estolid; sie gibt demzufolge bei der Verbrennung zu hohe C- und zu niedrige H-Werte und bei der Umsetzung mit Dimethylamin die entsprechende Menge D-Chitarsäure-dimethylamid (IIb). Letzteres wird präparativ wie früher beschrieben<sup>8)</sup> über den D-Chitarsäure-methylester (IIa) hergestellt.

Oxydation von D-Chitarsäure-dimethylamid (IIb) mit Salpetersäure gab 2,5-Anhydro-D-zuckersäure-1-dimethylamid (III) neben etwas 2,5-Anhydro-D-zucker-

<sup>1)</sup> 10. Mitt. Helv. 47, 2401 (1958).

<sup>2)</sup> Auszugswise vorgetragen von J. Kiss an der Sommersversammlung der Schweiz. Chem. Ges. am 12. 9. 59 in Lausanne als «Beiträge zur Stereochemie der Chitarsäure». Vgl. Chimia 13, 336 (1959).

<sup>3)</sup> c/o F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel.

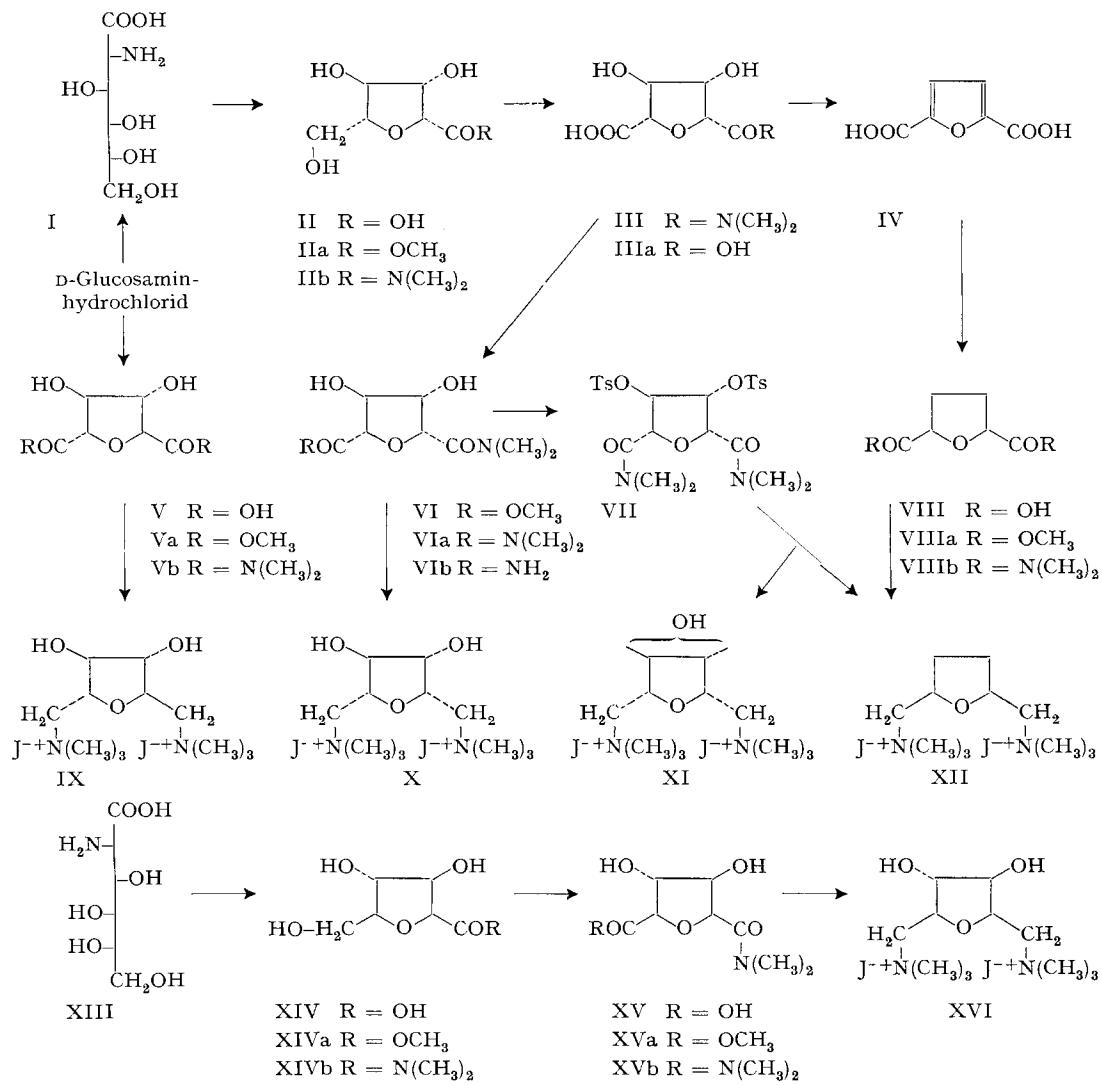
<sup>4)</sup> R. S. CAHN, C. K. INGOLD & V. PRELOG, Experientia 12, 81 (1956).

<sup>5)</sup> Vgl. E. HARDEGGER & F. LOHSE, Helv. 40, 2383 (1957).

<sup>6)</sup> W. N. HAWORTH, W. G. M. JONES & L. F. WIGGINS, J. chem. Soc. (1945) 1.

<sup>7)</sup> E. FISCHER & F. TIEMANN, Ber. deutsch. chem. Ges. 27, 138 (1894).

<sup>8)</sup> Vgl. auch H. C. COX, E. HARDEGGER, F. KÖGL, P. LIECHTI, F. LOHSE & C. A. SALEMINK, Helv. 41, 229 (1958).



säure (IIIa), die früher als Epiisozuckersäure bezeichnet wurde. Beim Erhitzen im Vakuum entstand aus dem 2,5-Anhydro-D-zuckersäure-1-dimethylamid (III) unter Wasserabspaltung überraschend glatt die Furan-2,5-dicarbonsäure (Dehydro-schleimsäure) (IV) und bei Einwirkung von Diazomethan der Dimethylamidester VI. Dimethylamin, bzw. Ammoniak führten vom Dimethylamid-ester VI zum Bisdimethylamid VIa, bzw. zum Dimethylamid-amid VIb.

Das 2,5-Anhydro-D-zuckersäure-bisdimethylamid (VIa) wurde teils als solches, teils in Form seines Ditosylats VII mit Lithiumaluminiumhydrid in Dioxan reduziert; die Reduktionsprodukte wurden mit Methyljodid quaternisiert<sup>5)</sup>. Während die Reduktion des Bisdimethylamids VIa auf diese Weise einheitlich in über 60-proz. Ausbeute zum bisquaternären Ammoniumsalz X führte, entstanden aus dem Ditosylat VII

bei gleicher Behandlung infolge teils partieller teils totaler hydrogenolytischer Abspaltung der Tosyloxygruppen zwei weitere bisquaternäre Ammoniumverbindungen XI und XII. In Verbindung XI kann vorläufig nicht entschieden werden, ob die Hydroxylgruppe in Stellung 3 oder 4 des Tetrahydrofuran-Rings angeordnet ist. Nach den Erfahrungen bei Reduktionen von Tosylaten in der Muscarin-Reihe<sup>5)</sup><sup>8)</sup>, welche stets ohne sterische Veränderungen erfolgen, kann aber für jede der beiden möglichen Anordnungen (3 oder 4) die räumliche Lage der Hydroxylgruppe gemäß Formel XI mit Sicherheit vorausgesagt werden. Ebenso steht die *meso*-, bzw. *cis*-Konfiguration der Verbindung XII fest. In Übereinstimmung damit kann XII auch aus Furan-2,5-dicarbonsäure (IV) über die *cis*-Tetrahydrofuran-2,5-dicarbonsäure (VIII)<sup>6)</sup><sup>9)</sup> bzw. deren bis-Dimethylamid VIIIb hergestellt werden<sup>10)</sup>.

Dieselbe Reaktionsfolge führt von L-Glucosaminsäure (XIII)<sup>5)</sup> über L-Chitarsäure (XIV)<sup>5)</sup> und 2,5-Anhydro-L-zuckersäure-bisdimethylamid (XVb) zum bisquaternären Ammonsalz XVI, dessen optische Drehung erwartungsgemäß entgegengesetzt gleich jener von X gefunden wurde.

Ein zu den Verbindungen X und XVI diastereomeres bisquaternäres Ammonsalz IX wurde schliesslich noch aus 2,5-Anhydro-D-mannozuckersäure-bisdimethylamid (Vb) hergestellt. Die früher als Epizuckersäure bezeichnete 2,5-Anhydro-D-mannozuckersäure V wurde aus D-Glucosamin in bekannter Weise durch Oxydation mit Salpetersäure gewonnen<sup>11)</sup>.

Die Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung der Substanzen IX–XII, XVI stehen noch aus.

Der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG. in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil<sup>12)</sup>

**D-Chitarsäure-dimethylamid (IIb)<sup>8)</sup>.** 6 g D-Glucosaminsäure (I) wurden in 36 ml 1N Salzsäure gelöst und auf 0° abgekühlt. Zu der vibrierten, zwischen 0–5° gehaltenen Lösung wurde im Verlauf von 3 Std. eine Lösung von 2,5 g Natriumnitrit in 40 ml Wasser getropft. Nach beendeter Zugabe liess man die Temperatur auf 20° ansteigen und hielt die Reaktionsmischung noch weitere 20 Std. bei dieser Temperatur. Die Lösung wurde bei 40° im Vakuum konzentriert und das zurückbleibende zähflüssige Öl in 60 ml 96-proz. Alkohol aufgenommen. Die unlöslichen Anteile (Natriumchlorid und unverändertes Ausgangsmaterial) wurden abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der Eindampfrückstand wurde erneut in Wasser gelöst und in der Wärme mit überschüssigem Calciumcarbonat neutralisiert. Die filtrierte Lösung wurde wieder eingeengt und das zähflüssige Öl sechsmal mit je 40 ml Aceton digeriert. Das zurückbleibende, hygrokopische Calciumchitarat wurde in 150 ml Wasser gelöst und mit einem sauren Ionenaustauscher (Nalcite HCR) in die freie Säure umgesetzt. Durch Konzentrieren des Eluats wurden 4,16 g eines hellgelben Öles erhalten, welches gelegentlich teilweise kristallisierte, Smp. 146°. Das hygrokopische Präparat wurde zur Analyse 2 Tage über Phosphorpentoxyd bei 110° getrocknet.

D-Chitarsäure	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>	Ber. C 40,45	H 5,66%	Gef. C 41,58	H 5,41%
D-Chitarsäurelacton	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>5</sub>	Ber. „	45,00	„	5,04%

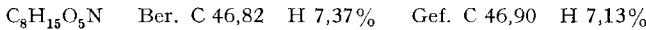
<sup>8)</sup> Beweis der *cis*-Konfiguration durch Herstellung des Anhydrids, H. R. LE SUEUR & P. HAAS, J. chem. Soc. 97, 173 (1910).

<sup>10)</sup> XII, Smp. 317–318°, wurde auf ähnlichem Wege von A. C. COPE & E. E. SCHWEIZER, J. Amer. chem. Soc. 81, 4577 (1959), und von A. C. COPE & B. C. ANDERSON, J. Amer. chem. Soc. 77, 995 (1955) gewonnen.

<sup>11)</sup> F. TIEMANN, Ber. deutsch. chem. Ges. 27, 118 (1894).

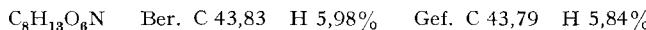
<sup>12)</sup> Alle Smp. sind korrigiert.

Die rohe, ölige Chitarsäure (II) wurde in der 10fachen Menge Methanol gelöst und mit einem Überschuss an Dimethylamin 24 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das überschüssige Dimethylamin wurde zusammen mit dem Lösungsmittel im Vakuum abgedampft, wobei das zurückbleibende Dimethylamid IIb rasch kristallisierte. Ausbeute 15% d. Th. bezüglich D-Glucosaminsäure. Zur Analyse wurde das Präparat aus Essigester umkristallisiert und 24 Std. im Hochvakuum bei 110° getrocknet. Smp. 172°.  $[\alpha]_D = +18,8^\circ$  ( $c = 1$  in Methanol).

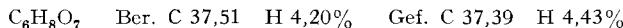


In 60–70-proz. Ausbeute lässt sich das D-Chitarsäure-dimethylamid (IIb) aus der rohen D-Chitarsäure (II) über den D-Chitarsäure-methylester (IIa) herstellen<sup>8</sup>.

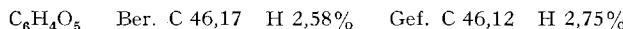
*2,5-Anhydro-D-zuckersäure-1-dimethylamid (III).* 2,4 g D-Chitarsäure-dimethylamid wurden in 11 ml Salpetersäure ( $\varrho = 1,2$ ) vorsichtig auf dem Wasserbad erwärmt. Bei 65–70° setzte unter Entwicklung von nitrosen Gasen eine heftige Reaktion ein, welche nach ungefähr 30–35 Min. beendet war. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum bei 40–50° eingedampft und der Eindampfprozess nach Zugabe von je 15 ml Wasser zweimal wiederholt. Der Rückstand, ein klares, viskosches Öl, wurde in Aceton aufgenommen. Nach kurzer Zeit kristallisierte das 2,5-Anhydro-D-zuckersäure-1-dimethylamid (III) in weissen Kristallen. Die Substanz wurde abfiltriert und mit wenig Aceton gewaschen. Ausbeute 1,62 g (63%). Zur Analyse wurde die in feinen Nadeln kristallisierende Verbindung aus Aceton umkristallisiert und 24 Std. im Hochvakuum bei 110° getrocknet. Smp. 203–204° (u. Zers.).  $[\alpha]_D = -2,4^\circ$  ( $c = 2,5$  in Wasser).



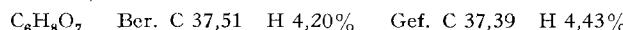
*2,5-Anhydro-D-zuckersäure (IIIa).* Die Mutterlauge des 2,5-Anhydro-D-zuckersäure-1-dimethylamids (III) wurde im Vakuum konzentriert. Zur Entfernung der letzten Reste von Salpetersäure wurde das zurückbleibende Öl einige Zeit im Vakuumexsikkator über Kaliumhydroxyd aufbewahrt. Der Rückstand wurde in 30 ml Wasser gelöst und in der Wärme mit Calciumcarbonat neutralisiert. Die vom überschüssigen Calciumcarbonat abfiltrierte Lösung wurde auf eine Ionenaustauschersäule (Nalcite HCR) gegeben und die 2,5-Anhydro-D-zuckersäure mit Wasser eluiert. Das Eluat wurde konzentriert und der Rückstand in Aceton aufgenommen, aus welchem nach Zugabe von Äther die 2,5-Anhydro-D-zuckersäure (IIIa) nach kurzer Zeit kristallisierte. Ausbeute 0,32 g. Zur Analyse wurde die Substanz aus Aceton-Äther umkristallisiert und 10 Std. bei 110° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 170–171°.  $[\alpha]_D = +39,3^\circ$  ( $c = 2$  in Wasser).



*Furan-2,5-dicarbonsäure (IV).* 0,1 g 2,5-Anhydro-D-zuckersäure-1-dimethylamid (III) wurden im Hochvakuum im Kugelrohr langsam erhitzt. Bei 220° sublimierte eine Substanz, welche sich als Furan-2,5-dicarbonsäure (IV) erwies. Smp. je nach Aufheizgeschwindigkeit zwischen 300 und 320° (u. Zers.). UV.- und IR.-Spektren identisch mit den Spektren der Furan-2,5-dicarbonsäure aus Schleimsäure.



*2,5-Anhydro-D-mannozuckersäure (V).* 15 g D-Glucosamin-hydrochlorid wurden nach TIE-MANN<sup>11</sup>) mit 41 ml Salpetersäure ( $\varrho = 1,2$ ) auf dem Wasserbad vorsichtig erwärmt. Bei 60° setzte eine heftige Reaktion ein, welche nach ungefähr 25 Min. beendet war. Die grünliche Lösung wurde weitere 4 Std. bei 80–90° gehalten und anschliessend im Vakuum bei max. 50° Badtemperatur eingedampft. Der Rückstand wurde in 30 ml Wasser aufgenommen und die Lösung wieder konzentriert. Der gleiche Prozess wurde noch dreimal wiederholt. Der zähflüssige Rückstand wurde in 20 ml Wasser gelöst und in der Wärme mit einem Überschuss an Calciumcarbonat neutralisiert. Das überschüssige Calciumcarbonat wurde abfiltriert und das Filtrat auf eine Säule von saurem Ionenaustauscher (Nalcite HCR) gegeben. Das Eluat wurde im Vakuum konzentriert, wobei 3,2 g (19%) rohe 2,5-Anhydro-D-mannozuckersäure (V) erhalten wurden. Die Substanz wurde aus Alkohol-Äther umkristallisiert und im Hochvakuum getrocknet. Smp. 182°.  $[\alpha]_D = +46,3^\circ$  ( $c = 1$  in Wasser).

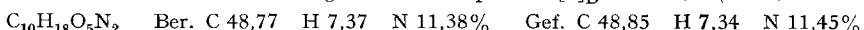


*2,5-Anhydro-D-mannozuckersäure-dimethylester (Va).* Zur Herstellung des Dimethylesters wurde die 2,5-Anhydro-D-mannozuckersäure (V) in Methanol gelöst und mit einem Überschuss ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Das überschüssige Diazomethan wurde nach  $\frac{1}{2}$  Std.

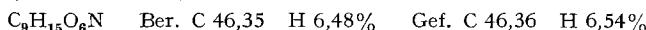
abgedampft und die filtrierte Lösung im Vakuum konzentriert, wobei der Dimethylester als kristalline Verbindung erhalten wurde. Ausbeute quantitativ. Zur Analyse wurde das Präparat aus Methanol-Äther umkristallisiert und 8 Std. bei 45° im Hochvakuum getrocknet. Die kristalline Verbindung enthielt 1/2 Mol. Kristallwasser. Smp. 71°.  $[\alpha]_D = +45,3^\circ$  ( $c = 2,5$  in Wasser).



*2,5-Anhydro-D-mannozuckersäure-1,6-bis-dimethylamid (Vb).* 3,1 g 2,5-Anhydro-D-mannozuckersäure-dimethylester (XLII) wurden in 10 ml Methanol gelöst, mit 5 g Dimethylamin versetzt und im Bombenrohr 2 Std. auf 65° erwärmt. Die Lösung wurde nach dem Erkalten im Vakuum eingedampft, wobei der Rückstand rasch durchkristallisierte. Ausbeute 2,2 g. Zur Analyse wurde das in Nadeln kristallisierende Bis-dimethylamid aus Essigester umkristallisiert und 24 Std. bei 90° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 126°.  $[\alpha]_D = +93,3^\circ$  ( $c = 1,5$  in Wasser).



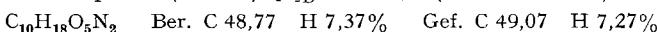
*2,5-Anhydro-D-zuckersäure-1-dimethylamid-6-methylester (VI).* 0,5 g 2,5-Anhydro-D-zuckersäure-1-dimethylamid (III) wurden in 20 ml Methanol gelöst und mit einem Überschuss an 2-proz. ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach 1/2 Std. wurde das überschüssige Diazomethan abgedampft und die filtrierte Lösung im Vakuum konzentriert. Zur Analyse wurde das Präparat aus Essigester umkristallisiert und 24 Std. bei 60° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 165–166°.  $[\alpha]_D = +11,5^\circ$  ( $c = 1$  in Wasser).



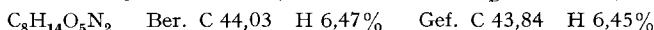
*2,5-Anhydro-D-zuckersäure-1,6-bis-dimethylamid (VIa).* 0,4 g 2,5-Anhydro-D-zuckersäure-1-dimethylamid-6-methylester (VI) wurden in 5 ml Methanol gelöst und unter Eiskühlung mit 5 g Dimethylamin versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 24 Std. verschlossen bei Zimmertemperatur gehalten und nachher im Vakuum konzentriert, wobei das Bis-dimethylamid rasch auskristallisierte. Ausbeute 0,34 g.

In einem weiteren Versuch wurde die gleiche Verbindung aus 2,5-Anhydro-D-zuckersäure (III) über den Dimethylester hergestellt. Zu diesem Zwecke wurden 0,3 g 2,5-Anhydro-D-zuckersäure in 5 ml Methanol gelöst und mit einem Überschuss an 2-proz. ätherischem Diazomethan versetzt. Das überschüssige Diazomethan wurde nach 1/2 Std. abgedampft, die Lösung filtriert und auf 3 ml eingeengt. Die konzentrierte Lösung des Dimethylesters wurde auf 0° gekühlt und mit 2 g Dimethylamin versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 24 Std. verschlossen bei Zimmertemperatur gehalten und im Vakuum eingedampft. Ausbeute an Bis-dimethylamid 0,28 g.

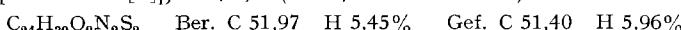
Zur Analyse wurde das Präparat aus Methanol umkristallisiert und 24 Std. bei 110° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 202° (u. Zers.).  $[\alpha]_D = -52,2^\circ$  ( $c = 2$  in Wasser).



*2,5-Anhydro-D-zuckersäure-1-dimethylamid-6-amid (VIb).* 1,2 g 2,5-Anhydro-D-zuckersäure-1-dimethylamid-6-methylester (VI) wurden zu 10 ml auf 0° gekühltem, mit Ammoniak gesättigtem Methanol gegeben und 24 Std. verschlossen bei Zimmertemperatur gehalten. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 0,91 g. Zur Analyse wurde das Präparat aus Methanol umkristallisiert und 24 Std. bei 140° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 234° (u. Zers.).  $[\alpha]_D = +3,6^\circ$  ( $c = 3,5$  in Wasser).

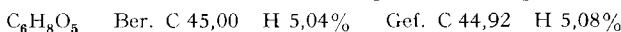


*3,4-Ditosyl-2,5-anhydro-D-zuckersäure-1,6-bis-dimethylamid (VII).* 0,5 g 2,5-Anhydro-D-zuckersäure-1,6-bis-dimethylamid (VIa) wurden in 15 ml wasserfreiem Pyridin gelöst und mit einer Lösung von 0,9 g p-Toluolsulfonsäurechlorid in 15 ml abs. Pyridin versetzt. Die Lösung wurde 24 Std. bei Zimmertemperatur gehalten, kurz auf 35° erwärmt und nach Zusatz von 40 ml Essigester kurze Zeit stehengelassen. Das ausgeschiedene Pyridin-hydrochlorid wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser und Aceton gewaschen und aus Chloroform-Essigester umkristallisiert. Ausbeute 170 mg. Zur Analyse wurde die in glänzenden Nadeln kristallisierende Verbindung 24 Std. im Hochvakuum bei 110° getrocknet. Smp. 202–203°.  $[\alpha]_D = +7,8^\circ$  ( $c = 0,65$  in Chloroform).

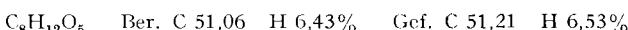


*cis-Tetrahydrofuran-2,5-dicarbonsäure (VIII)*<sup>6</sup>. 5 g Furan-2,5-dicarbonsäure (IV) (Dehydro-schleimsäure) wurden in 150 ml Wasser aufgeschlämmt und in der Wärme mit einem Überschuss

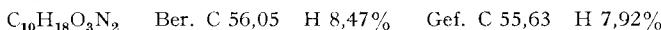
an Calciumcarbonat neutralisiert. Das überschüssige Calciumcarbonat wurde abfiltriert und die klare Lösung im Schüttelautoklaven mit 5 g RANEY-Nickel bei 150° und 135 atü während 6 Std. hydriert. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 150 ml heissem Wasser aufgenommen und mit einem sauren Ionenaustauscher (Nalcite HCR) in die freie Säure übergeführt. Das Eluat wurde im Vakuum eingedampft und lieferte 2,6 g (55%) Dicarbonsäure VIII. Zur Analyse wurde die Substanz aus Essigester-Petroläther umkristallisiert und 24 Std. bei 80° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 125–126°.



*cis-Tetrahydrofuran-2,5-dicarbonsäure-dimethylester (VIIIa).* 1,1 g *cis*-Tetrahydrofuran-2,5-dicarbonsäure (VIII) wurden in 20 ml Methanol gelöst und mit einem Überschuss an 2-proz. ätherischem Diazomethan versetzt. Das überschüssige Diazomethan wurde nach 1/2 Std. abgedampft und die filtrierte Lösung im Vakuum konzentriert, wobei 1,1 g roher Dimethylester VIIa als Öl zurückblieben. Zur Analyse wurde das Produkt im Kugelrohr im Hochvakuum destilliert. Sdp. 65°.



*cis-Tetrahydrofuran-2,5-dicarbonsäure-bis-dimethylamid (VIIIB).* 1,02 g *cis*-Tetrahydrofuran-2,5-dicarbonsäure-dimethylester (VIIIa) wurden in 10 ml Methanol gelöst und mit 2 g Dimethylamin im Bombenrohr 2 Std. auf 90° erwärmt. Das Lösungsmittel wurde nach dem Erkalten im Vakuum abgedampft, wobei als Rückstand 920 mg rohes Bis-dimethylamid VIIb erhalten wurden. Zur Analyse wurde das Öl im Kugelrohr im Hochvakuum destilliert. Sdp. 146°.



*Reduktion der Dimethylamide Vb, VIa, VII, VIIb mit Lithiumaluminiumhydrid.* In einem Schliffdreihalskolben mit Vibrator und Kühlern wurden die in abs. Dioxan gelösten Dimethylamide Vb, VIa, VII, VIIb tropfenweise zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid in abs. Dioxan gegeben. Nach beendeter Reaktion wurde überschüssiges LiAlH<sub>4</sub> mit Essigester zersetzt. Die Mischungen wurden im Wasserstrahlvakuum konzentriert und nach Zugabe von ca. 50 ml 10N NaOH pro g eingesetztes LiAlH<sub>4</sub> mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherextrakte wurden mit Pottasche getrocknet und eingedampft.

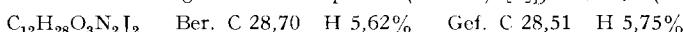
*1,6-Bisdesoxy-1,6-bisdimethylamino-2,5-anhydro-D-mannit-bismethojodid (IX).* 1,5 g Dimethylamid Vb in 80 ml Dioxan zu 1,2 g LiAlH<sub>4</sub> in 40 ml Dioxan gegeben. 3 Std. Rückfluss.

Das Reduktionsprodukt wurde in Äther mit überschüssigem Methyljodid durch kurzes Erwärmen in das bis-quaternäre Ammonsalz IX umgewandelt. Ausbeute 1,26 g. Zur Analyse wurde die Substanz aus 80-proz. Alkohol umkristallisiert und 48 Std. bei 90° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 299–300° (u. Zers.). [α]<sub>D</sub> = +32,2° (c = 1 in Wasser).



*1,6-Bisdesoxy-1,6-bisdimethylamino-2,5-anhydro-D-sorbit-bismethojodid (X).* 0,5 g Dimethylamid VIa in 30 ml Dioxan bei 0° zu 0,3 g LiAlH<sub>4</sub> in 60 ml Dioxan gegeben. 2 Std. Rückfluss.

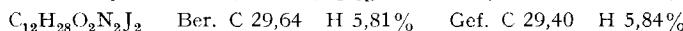
Das Reduktionsprodukt (285 mg entspr. 64%) wurde in 10 ml Äther mit 1 ml Methyljodid 1 Std. am Rückfluss gekocht. Das Bis-methojodid X wurde abfiltriert und mit Alkohol gewaschen. Ausbeute 510 mg. Zur Analyse wurde das Präparat aus 75-proz. Alkohol umkristallisiert und 24 Std. bei 60° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 300° (u. Zers.). [α]<sub>D</sub> = +13,6° (c = 1 in Wasser).



*Reduktion von 3,4-Ditosyl-2,5-anhydro-D-zuckersäure-1,6-bisdimethylamid (VII). Isolierung der Reduktionsprodukte als bis-Methojodide XI und XII.* 114 mg Dimethylamid VII in 30 ml Dioxan zu 200 mg LiAlH<sub>4</sub> in 40 ml Dioxan gegeben. 2 Std. bei 80–90° und 1 Std. Rückfluss.

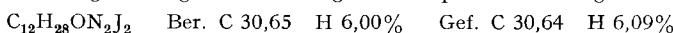
Das Reduktionsprodukt (49 mg) wurde in 10 ml Äther mit 0,5 ml Methyljodid kurz erwärmt. Das rasch ausfallende Methojodid-Gemisch (68 mg) wurde abfiltriert und durch fraktionierte Kristallisation aus Alkohol getrennt.

*Produkt XI.* Zur Analyse wurde der in Alkohol schwer lösliche Anteil (38 mg) des Methojodidgemisches mehrere Male aus 80-proz. Äthanol umkristallisiert und 24 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 298–300° (u. Zers.). [α]<sub>D</sub> = +2,8° (c = 0,7 in Wasser).



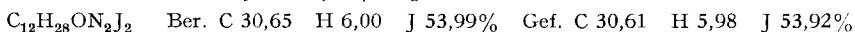
*cis-2,5-Bisdimethylaminomethyl-tetrahydrofuran-bismethojodid (XII)*<sup>10</sup>. Es handelt sich dabei um die in Alkohol gut lösliche Fraktion. Zur Analyse wurde die Substanz zweimal aus Alkohol

umkristallisiert und 24 Std. bei 110° im Hochvakuum getrocknet. Ausbeute 18 mg. Smp. 302° (u. Zers.). Eine wässrige Lösung des Salzes zeigte keine optische Drehung.



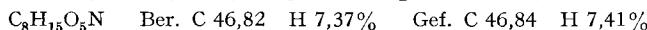
*cis-2,5-Bisdimethylaminomethyl-tetrahydrofuran-bismethojodid (XII)*<sup>10</sup>) aus *cis-Tetrahydrofuran-2,5-dicarbonsäure-bis-dimethylamid (VIIIb)*. 1,3 g Dimethylamid VIIIb in 40 ml Dioxan zu 1 g LiAlH<sub>4</sub> in 30 ml Dioxan gegeben. 1 Std. Rückfluss.

Das Reduktionsprodukt (1,04 g) wurde in 40 ml Äther gelöst, mit 2 ml Methyljodid versetzt und einige Min. unter Rückfluss gekocht, wobei sich bald ein weißer Niederschlag bildete. Dieser wurde abfiltriert und mit Äther gewaschen. Ausbeute 2,3 g. Zur Analyse wurde die Substanz aus Alkohol umkristallisiert und 24 Std. bei 120° im Hochvakuum getrocknet. Farblose Prismen vom Smp. 302–303° (u. Zers.). Die Verbindung war optisch inaktiv und gab keine Smp.-Depression mit dem bis-quaternären Ammoniumsalz, das durch Reduktion von 3,4-Ditosyl-2,5-anhydro-D-zuckersäure-1,6-bis-dimethylamid (VII) hergestellt worden war.

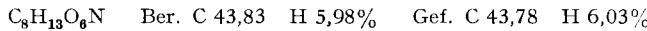


Die Umsetzungen in der L-Reihe, ausgehend von L-Glucosaminsäure (XIII) zu XIV, XIVA, XIVb, XV, XVA, XVb, XVI wurden wie jene in der D-Reihe durchgeführt.

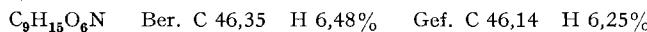
*L-Chitarsäure-dimethylamid (XIVb)*. Smp. 172°. [α]<sub>D</sub> = -19,0° (c = 1 in Methanol).



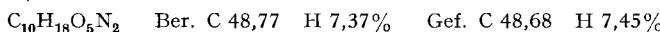
*2,5-Anhydro-L-zuckersäure-1-dimethylamid (XV)*. Smp. 202–203° (Zers.). [α]<sub>D</sub> = +2,4° (c = 1 in Wasser).



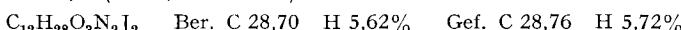
*2,5-Anhydro-L-zuckersäure-1-dimethylamid-6-methylester (XVa)*. Smp. 165°. [α]<sub>D</sub> = -11,5° (c = 1 in Wasser).



*2,5-Anhydro-L-zuckersäure-1,6-bisdimethylamid (XVb)*. Smp. 202° (Zers.). [α]<sub>D</sub> = +52,2° (c = 2 in Wasser).



*1,6-Bisdesoxy-1,6-bisdimethylamino-2,5-anhydro-L-sorbit-bismethojodid (XVI)*. Smp. 300° (Zers.). [α]<sub>D</sub> = -13,7° (c = 1,5 in Wasser).



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

#### ZUSAMMENFASSUNG

Ausgehend von D-Glucosamin-hydrochlorid, bzw. D- und L-Glucosaminsäure wurden fünf sterisch eindeutig festgelegte, strukturell dem Muscarin nahestehende, bisquaternäre Ammonosalze synthetisiert. Die Herstellung von Chitarsäure aus Glucosaminsäure, von Tetrahydrofuran-2,5-dicarbonsäure aus Furan-2,5-dicarbonsäure und von 2,5-Anhydro-D-mannozuckersäure aus D-Glucosamin-hydrochlorid wurde verbessert.

Organisch-chemisches Laboratorium  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich