

LADISLAUS VARGHA und E. KASZTREINER

1.2;5.6-Dianhydro-3.4-isopropyliden-D-sorbit und -L-Idit. Neue Stickstoff-Derivate des D-Sorbis, D-Mannits und L-Idits

Aus dem Forschungsinstitut für die pharmazeutische Industrie, Budapest *)

(Eingegangen am 18. April 1959)

Aus 1.6-Ditosyl-3.4-isopropyliden-D-sorbit (V) entsteht mit Natriummethylat 1.2;5.6-Dianhydro-3.4-isopropyliden-D-sorbit (II). 1.6-Dibenzoyl-2.5-ditosyl-3.4-isopropyliden-D-mannit (VI) liefert unter identischen Versuchsbedingungen mit Inversion an den Kohlenstoffatomen 2 und 5 1.2;5.6-Dianhydro-3.4-isopropyliden-L-Idit (III). Diese Diepoxyde und das analoge Dianhydro-D-mannit-Derivat I reagieren mit Dimethylamin und Piperidin unter Bildung von einheitlichen ditertiären Aminen, welche mit Methylhalogeniden oder Dimethylsulfat die entsprechenden quartären Salze geben. Die letzteren wurden auch pharmakologisch geprüft.

Während man in der Reihe der Polyhydroxy-Verbindungen zahlreiche Monoepoxyde beschrieben und ihre Umwandlungen eingehend studiert hat, ist bisher ein einziges Diepoxyd, der von L. F. WIGGINS¹⁾ hergestellte 1.2;5.6-Dianhydro-3.4-isopropyliden-D-mannit (I) bekannt geworden. Weil uns solche bifunktionelle Derivate sowohl in chemischer als auch biologischer Hinsicht interessierten, haben wir uns die Herstellung und Untersuchung von weiteren Diepoxyden zum Ziele gesetzt. Es ist uns gelungen, zwei neue Diepoxyde darzustellen: den 1.2;5.6-Dianhydro-3.4-isopropyliden-D-sorbit (II) und das entsprechende Derivat des L-Idits (III). Das D-Sorbit-Derivat II ist — wie das Mannit-Derivat I — eine i. Vak. unzerstört destillierbare Flüssigkeit, während das L-Idit-Derivat III in großen Prismen kristallisiert. Zur Herstellung von II diente der von WIGGINS und Mitarb.²⁾ beschriebene 3.4-Isopropyliden-D-sorbit (IV) als Ausgangsmaterial. Die von WIGGINS angegebene niedrige Ausbeute konnte von uns erhöht werden. Zur Überführung in II wurde IV tosyliert und das entstandene 1.6-Ditosyl-Derivat V mit Natriummethylat behandelt. Die D-Sorbit-Konfiguration dieser Substanz folgt aus der eindeutigen Synthese, welche keine Gelegenheit zur Inversion bietet.

Das L-Idit-Derivat III wurde aus dem von P. BRIGL und H. GRÜNER³⁾ beschriebenen 1.6-Dibenzoyl-2.5-ditosyl-3.4-isopropyliden-D-mannit (VI) ebenfalls mit Natriummethylat hergestellt.

Die L-Idit-Konfiguration folgt einerseits aus der allgemein gültigen Regel, daß die Bildung von Anhydroringen aus Sulfonsäureestern nach dem Reaktionstyp S_N2 , also mit Inversion an den die Sulfonyloxy-Gruppe tragenden Kohlenstoffatomen, in

*) *Anschrift*: Budapest 7. Rottenbiller-u. 26.

1) J. chem. Soc. [London] 1946, 384.

2) E. J. BOURNE und L. F. WIGGINS, J. chem. Soc. [London] 1952, 1408.

3) Ber. dtsch. chem. Ges. 67, 1969 [1934].

diesem Falle an den Kohlenstoffatomen 2 und 5 vor sich geht, andererseits aus der Tatsache, daß III weder mit dem D-Mannit- (I) noch mit dem D-Sorbit-Derivat (II) identisch ist. Wäre die Bildung von III an einem oder an beiden Kohlenstoffatomen (2 und 5) ohne Waldensche Umkehrung vor sich gegangen, so hätte II oder I entstehen müssen. Die L-Idit-Konfiguration von III konnte auch experimentell bewiesen werden. Es lieferte nämlich nach Öffnen der Äthylenoxyd-Ringe durch Erwärmen mit Benzoesäure, Entfernen der Benzoyl- und Isopropyliden-Gruppen aus dem gebildeten amorphen Dibenzoyl-3.4-isopropyliden-L-Idit durch alkalische und darauf folgende saure Hydrolyse L-Idit, welcher in Form seines gut kristallisierenden Hexaacetats identifiziert wurde.

Die Konstitution der beiden Diepoxyde II und III bzw. das Vorhandensein von Äthylenoxyd-Ringen ergibt sich einwandfrei aus der Beobachtung, daß sie mit Basen, z. B. mit Natriummethylat, Dimethylamin und Piperidin, schon unter milden Reaktionsbedingungen die erwarteten Additionsprodukte liefern. Diese Reaktionsfähigkeit ist charakteristisch für die Äthylenoxyd-Ringe.

So entstehen aus dem D-Sorbit-Derivat II mit Dimethylamin und Piperidin schon bei Raumtemperatur 1.6-Didesoxy-1.6-bis-dimethylamino- (VII), bzw. 1.6-Didesoxy-1.6-dipiperidino-3.4-isopropyliden-D-sorbit (VIII), welche nach Entfernen der Isopropyliden-Gruppe kristallisierten 1.6-Didesoxy-1.6-bis-dimethylamino- (XI) bzw. 1.6-Didesoxy-1.6-dipiperidino-D-sorbit (XII) liefern.

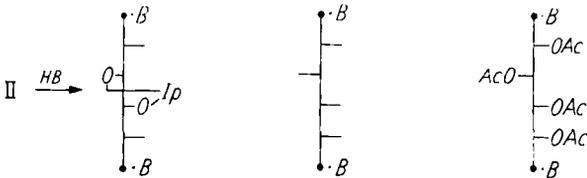
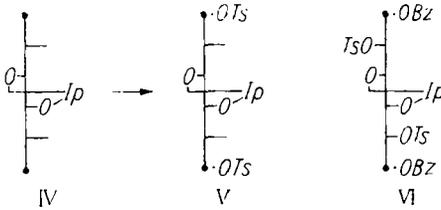
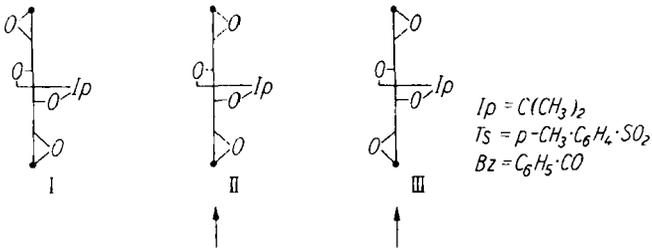
Analog verlief die Reaktion des L-Idit-Derivates III mit Piperidin unter Bildung des kristallisierten 1.6-Didesoxy-1.6-dipiperidino-3.4-isopropyliden-L-Idits (XXIII), aus dem nach Hydrolyse ebenfalls kristallisierter 1.6-Didesoxy-1.6-dipiperidino-L-Idit (XXV) entstand. Mit Natriummethylat bildete sich aus III 1.6-Dimethyl-3.4-isopropyliden-L-Idit (XXIV), eine i. Vak. destillierbare Flüssigkeit, welche nach Abspaltung der Isopropyliden-Gruppe (XXVI) und Acetylierung den kristallisierten 1.6-Dimethyl-tetraacetyl-L-Idit ergab.

Die 1.6-Lage der basischen Gruppen folgt daraus, daß bei Öffnung einer endständigen Äthylenoxyd-Gruppe der nucleophile Substituent — aus sterischen Gründen — allgemein an das primäre Kohlenstoffatom tritt⁴⁾. Die 1.6-Position der Dimethylamino- und Piperidino-Gruppen in den D-Sorbit-Derivaten VII und VIII konnte auch durch eine alternative Synthese aus 1.6-Ditosyl-2.4;3.5-dibenzal-D-sorbit⁵⁾ (XXVII) bestätigt werden. Die Tosyloxy-Gruppen von XXVII ließen sich bei 155–160° durch die Dimethylamino- bzw. Piperidino-Gruppen unter Bildung von 1.6-Didesoxy-1.6-bis-dimethylamino- (XXVIII) und 1.6-Didesoxy-1.6-dipiperidino-2.4;3.5-dibenzal-D-sorbit (XXIX) ersetzen. Diese lieferten dann nach Entfernen der Benzal-Gruppen mit XI und XII identische Produkte.

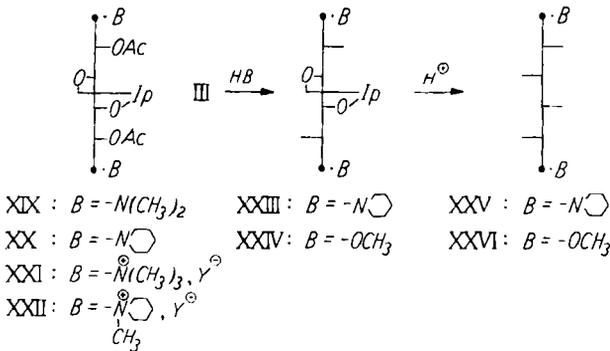
Die Gewinnung der erwähnten tertiären Basen ermöglichte die Synthese von pharmakologisch interessanten diquartären Verbindungen. Zu diesem Zweck wurden die tertiären Basen von D-Sorbit-Konfiguration mit Methylbromid, Methyljodid, oder Dimethylsulfat umgesetzt. Die hergestellten quartären Derivate des D-Sorbit können in vier Gruppen unterteilt werden:

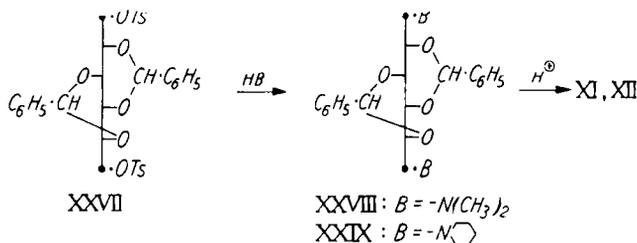
⁴⁾ S. PEAT, *Advances Carbohydrate Chem.* 2, 68 [1946].

⁵⁾ L. VARGHA, L. TOLDY und E. KASZTREINER, *Acta chim. Acad. Sci. hung.* 19, 295 [1959].



- | | | |
|---|---|---|
| VII: $B = -N(CH_3)_2$ | XI: $B = -N(CH_3)_2$ | XV: $B = -N(CH_3)_2$ |
| VIII: $B = -N \langle \bigcirc \rangle$ | XII: $B = -N \langle \bigcirc \rangle$ | XVI: $B = -N \langle \bigcirc \rangle$ |
| IX: $B = -\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3, \gamma^\ominus$ | XIII: $B = -\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3, \gamma^\ominus$ | XVII: $B = -\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3, \gamma^\ominus$ |
| X: $B = -\overset{\oplus}{N} \langle \bigcirc \rangle, \gamma^\ominus$
CH ₃ | XIV: $B = -\overset{\oplus}{N} \langle \bigcirc \rangle, \gamma^\ominus$
CH ₃ | XVIII: $B = -\overset{\oplus}{N} \langle \bigcirc \rangle, \gamma^\ominus$
CH ₃ |





1. Quartäre Salze mit 4 freien Hydroxylen, XIII und XIV, erhalten durch Quartärisierung von XI und XII.

2. Tetraacetyl-Derivate, XVII und XVIII, welche durch Acetylierung der tertiären Basen, XI und XII, und darauf folgende Quartärisierung entstanden.

3. 3.4-Isopropyliden-Derivate (IX und X).

4. 3.4-Isopropyliden-2.5-diacetyl-Derivate, XXI und XXII, hergestellt durch Acetylierung der tertiären Basen VII und VIII und Quartärisierung der erhaltenen Acetate.

Um eventuelle konfigurative Einflüsse auf die pharmakologische Wirkung prüfen zu können, haben wir aus I auch die den Trimethylammonium-Abkömmlingen des D-Sorbitis VII, IX, XI, XIII, XV, XVII, XIX, XXI entsprechenden D-Mannit-Isomeren hergestellt. Diese quartären Salze können als Analoga der blutdrucksenkenden Methonium-Verbindungen, z. B. „Hexamethonium“ = 1.6-Bis-trimethylammonio-n-hexandibromid, angesehen werden, die acetylierten Trimethylammonium-Derivate XVII und XXI enthalten außerdem die Strukturelemente des Acetylcholin.

Die Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung können wie folgt zusammengefaßt werden.

1. Die D-Sorbit-Derivate IX, X, XIV, XVIII und das D-Mannit-Analogon von IX zeigten eine schwache blutdrucksenkende Wirkung ($1/10$ Tetramethylammoniumbromid).

2. Die D-Sorbit-Derivate X, XIV und XVIII wiesen eine schwache krampflösende Wirkung ($1/100$ Papavarin) auf.

3. Die D-Sorbit-Derivate XVIII, XXI und XXII zeigten eine schwache kurarisierende Wirkung ($1/10 - 1/20$ d-Tubocurarin).

4. Nur das D-Sorbit-Derivat XXI besaß eine schwache cholinergische Wirkung ($1/100$ bis $1/1000$ Acetylcholin, am isolierten Rattendarm).

5. Die D-Sorbit-Derivate erwiesen sich allgemein wirksamer als die D-Mannit-Derivate. Die tertiären Basen wurden pharmakologisch nicht geprüft.

1.2;5.6-Dianhydro-3.4-isopropyliden-D-mannit (I) hat nach Untersuchungen von Dr. L. NÉMETH, Ungarisches Onkologisches Institut, auf das Wachstum des Guerin-Rattenkarzinoms und der Ehrlichschen Ascites-Karzinomzellen keine signifikante Hemmwirkung gezeigt, das Blutbild wurde nicht beeinflusst. Die behandelten Tiere gingen infolge Nierenschädigung früher ein, als die unbehandelten. $\text{LD}_{100} = 200 \text{ mg/kg}$ (Ratte, i. v.).

Für die Ausführung der pharmakologischen Untersuchungen sei Herrn Dr. J. BORSY, für die Analysen Fr. Dr. L. SZABÓ und Frau E. LUKÁCS verbindlichst gedankt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE*)

*3.4-Isopropyliden-D-sorbit*²⁾ (IV): 50 g *Triisopropyliden-D-sorbit* werden in 400 ccm absol. Methanol gelöst, mit 10 ccm 5*N* HCl versetzt und die Lösung mit absol. Methanol auf 500 ccm ergänzt. Man läßt die Lösung 60 Min. bei 20° stehen, kühlt sie dann auf 0° ab und neutralisiert mit 15 g fein gepulvertem Bariumcarbonat unter Rühren. Nach Eindampfen i. Vak. wird der erhaltene Sirup in 350 ccm Aceton aufgenommen, die Lösung nach 1 Stde. filtriert und nochmals i. Vak. eingedampft. Den sirupösen Rückstand extrahiert man bei 50° zweimal mit je 200 ccm Benzol und kristallisiert den ungelösten Teil nach Verdampfen des Benzols i. Vak. aus 25 ccm Aceton um. Ausb. 10.2 g (27.5% d. Th.). Schmp. 89°. $[\alpha]_D^{20}$: +30.4° ($c = 5.0$, in Methanol).

1.6-Ditosyl-3.4-isopropyliden-D-sorbit (V): Zu einer Lösung von 44.4 g IV gibt man innerhalb 1 Stde. unter Rühren bei -5° 76.4 g *Tosylchlorid*, läßt das Reaktionsgemisch während 2½ Stdn. auf 0° erwärmen und gießt es dann unter Rühren bei -5° in ein Gemisch aus 500 g Eis, 500 ccm 19-proz. Salzsäure und 500 ccm Äther. Die wäßrige Schicht extrahiert man nochmals mit 500 ccm Äther von -5°. Die vereinigten äther. Lösungen werden mit 400 ccm Eiswasser und 800 ccm 3-proz. kalter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, bei 20° Badtemperatur i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus 75 ccm heißem absol. Äthanol unter Eis/Kochsalz-Kühlung vorsichtig umkristallisiert. Ausb. 52 g (49% d. Th.). Aus der Mutterlauge kristallisierten nach Zugabe von 40 ccm Petroläther noch 8 g Substanz aus. Schmp. 59-61°. $[\alpha]_D^{20}$: +13.5° ($c = 2.0$, in Chloroform).

Die Substanz ist sehr empfindlich gegen Wärme und zersetzt sich schnell beim Aufbewahren.

$C_{23}H_{30}O_{11}S_2$ (530.6) Ber. S 11.9 Gef. S 11.9

1.6-Ditosyl-2.5-diacetyl-3.4-isopropyliden-D-sorbit: 1.2 g V in 6 ccm Pyridin werden bei -5° mit 1.4 g *Acetanhydrid* versetzt und 24 Stdn. bei 0° stehengelassen. Hierauf gibt man die Lösung unter Rühren zu einem Gemisch von 30 g Eis, 70 ccm *n* HCl und 50 ccm Äther. Die Ätherschicht schüttelt man mit 50 ccm verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung aus, trocknet mit Magnesiumsulfat und dampft ein. Den Rückstand kristallisiert man aus absol. Äthanol um. Ausb. 1 g. Schmp. 91-92°. $[\alpha]_D^{20}$: +25.5° ($c = 2.0$, in Chloroform).

$C_{27}H_{34}O_{12}S_2$ (614.7) Ber. C 52.7 H 5.6 S 10.45 Gef. C 52.9 H 5.5 S 10.3

1.2; 5.6-Dianhydro-3.4-isopropyliden-D-sorbit (II): Zu 21.2 g V in 68 ccm absol. Chloroform gibt man unter Schütteln bei -5° eine Natriummethylat-Lösung, bereitet aus 42 ccm Methanol und 2.4 g Natrium. Nach 3stdg. Stehenlassen trägt man die gelartige Masse in 100 ccm Wasser ein und schüttelt die abgetrennte wäßrige Schicht 2mal mit je 50 ccm Chloroform aus. Nach Trocknen und Abdestillieren des Chloroforms wird das zurückbleibende Öl i. Vak. destilliert. Sdp._{0.6} 91-95°, Ausb. 6 g (81% d. Th.). $[\alpha]_D^{20}$: -2.24° ($c = 2.0$, in Wasser). n_D^{20} 1.4548.

$C_9H_{14}O_4$ (186.2) Ber. C 58.1 H 7.6 Gef. C 57.9 H 7.4

1.2; 5.6-Dianhydro-3.4-isopropyliden-L-ident (III): Zu 14.8 g *1.6-Dibenzoyl-2.5-ditosyl-3.4-isopropyliden-D-mannit*³⁾ (VI) in 100 ccm absol. Chloroform wird bei -5 bis 0° eine Natriummethylat-Lösung, bereitet aus 32 ccm Methanol und 2.06 g Natrium, unter Schütteln schnell zugegeben. Das bald gelartig erstarrte Reaktionsgemisch wird nach 5stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur mit 100 ccm Wasser verrührt und die abgetrennte wäßrige Schicht mit 50 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Abdestillieren des Chloroforms wird das zurückbleibende Öl i. Vak. destilliert. Nach einem Vorlauf von Benzoesäure-methyl-

*) Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

ester bei 40–50°/0.6 Torr, destilliert III bei 80–84°/0.6 Torr und erstarrt beim Abkühlen. Ausb. 2.5 g. Nach Umkristallisieren aus Benzin (Siedebereich 70–80°) Schmp. 71–72°. $[\alpha]_D^{20}$: –17.0° ($c = 2.0$, in Chloroform).

$C_9H_{14}O_4$ (186.2) Ber. C 58.1 H 7.6 Gef. C 58.0 H 7.4

Hexaacetyl-L-Idit aus 1.2;5.6-Dianhydro-3.4-isopropyliden-L-Idit: Ein Gemisch von 0.9 g *L-Idit-Derivat III* und 1.2 g *Benzoessäure* wurde im Paraffinbad auf 120° erwärmt, wobei die Temperatur der Schmelze diejenige des Bades überstieg. Das Erwärmen wurde noch 30 Min. bei 150–160° fortgesetzt. Nach Abkühlen erhielt man eine glasige Masse, welche nicht zur Kristallisation zu bringen war. Zur Entfernung der Benzoylgruppen wurde die Substanz in 8 ccm Äthanol mit einer Lösung von 0.7 g Kaliumhydroxyd in 4 ccm Wasser 3 Stdn. gekocht, die Lösung mit Kohlendioxyd neutralisiert, i. Vak. zur Trockne gedampft und der Rückstand 2mal mit je 10 ccm Aceton extrahiert. Der nach dem Abdestillieren des Acetons erhaltene Rückstand, 3.4-Isopropyliden-L-Idit, verunreinigt mit Natriumbenzoat, wurde zur Abspaltung der Isopropyliden-Gruppe 2 Stdn. mit 10 ccm *n* H₂SO₄ gekocht, die Lösung mit Bariumcarbonat neutralisiert, filtriert und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde mit 4 ccm Acetanhydrid und 1.5 g Natriumacetat 4 Stdn. auf dem Wasserbade erwärmt und mit 20 ccm Eiswasser versetzt. Das kristallin gewordene Produkt wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus wenig Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.8 g. Schmp. und Misch-Schmp. mit einem authent. Präparat 122–123°. $[\alpha]_D^{20}$: –24.0° ($c = 3.0$, in Chloroform).

1.6-Dimethyl-3.4-isopropyliden-L-Idit (XXIV): 2 g *L-Idit-Derivat III* werden mit einer Lösung von 1 g Natrium in 40 ccm *Methanol* 5 Stdn. rückfließend gekocht, die Lösung nach Abkühlen mit 20 ccm Wasser versetzt und das Methanol bei vermindertem Druck entfernt. Die zurückgebliebene wäßrige Lösung schüttelt man mit Äther mehrmals aus und dampft die äther. Lösung nach Trocknen ein. Der sirupöse Rückstand destilliert bei 128–131°/0.7 Torr über. Ausb. 2 g. $[\alpha]_D^{20}$: +13.0° ($c = 2.2$, in Chloroform).

$C_{11}H_{22}O_6$ (250.2) Ber. C 52.8 H 8.8 Gef. C 52.6 H 9.0

1.6-Dimethyl-tetraacetyl-L-Idit: 1 g *XXIV* wird 2 Stdn. mit 10 ccm *n* HCl rückfließend gekocht und die Lösung i. Vak. eingedampft. Den erhaltenen farblosen Sirup, *1.6-Dimethyl-L-Idit (XXVI)*, erwärmt man auf dem Wasserbade mit 5 ccm *Acetanhydrid* und 2 g Natriumacetat 5 Stdn., gießt das Reaktionsgemisch in 25 ccm Eiswasser, neutralisiert mit Natriumhydrogencarbonat und schüttelt die Lösung mehrmals mit Äther aus. Man dampft die getrocknete Ätherlösung ein, löst den kristallinen Rückstand in wenig heißem Essigester und versetzt mit Petroläther. Man erhält 0.5 g *Tetraacetat*. Schmp. 92–93°. $[\alpha]_D^{20}$: +11.2° ($c = 2.0$, in Chloroform).

$C_{16}H_{26}O_{10}$ (378.4) Ber. C 50.8 H 6.9 Gef. C 51.0 H 7.1

1.6-Didesoxy-1.6-dipiperidino-3.4-isopropyliden-L-Idit (XXIII): Man läßt 1 g *L-Idit-Derivat III* in 3 ccm *Piperidin* 3 Tage bei Raumtemperatur stehen, mäßigt eventuellen Temperaturanstieg am Anfang der Reaktion durch Kühlung und destilliert das überschüssige Piperidin i. Vak. ab. Der Rückstand erstarrt beim Aufbewahren im Exsikkator über Schwefelsäure und wird aus 3 ccm Benzin (Siedebereich 70–80°) umkristallisiert. Ausb. 1.5 g. Schmp. 83.5–84.5°. $[\alpha]_D^{20}$: –21.3° ($c = 2.0$, in Chloroform). Die Substanz ist löslich in organischen Lösungsmitteln, unlöslich in Wasser.

$C_{19}H_{36}N_2O_4$ (356.5) Ber. C 64.0 H 10.2 N 7.85 Gef. C 64.3 H 10.5 N 8.0

1.6-Didesoxy-1.6-dipiperidino-L-Idit-dihydrochlorid (entspr. XXV): Man kocht rückfließend die Lösung von 1 g *Dipiperidino-Derivat XXIII* in 20 ccm *n* HCl, dampft i. Vak. zur Trockene

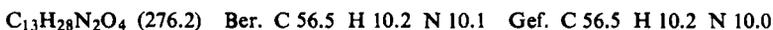
ein und kristallisiert den Rückstand aus wenig Äthanol um. Schmp. 242–243° (Zers.). $[\alpha]_D^{20}$: -33.5° ($c = 2.0$, in Wasser).



1.6-Didesoxy-1.6-bis-dimethylamino-3.4-isopropyliden-D-sorbit (VII): Ein Gemisch von 9.3 g *1.2;5.6-Dianhydro-isopropyliden-D-sorbit* (II) und 97 ccm 50-proz. methanol. *Dimethylamin-Lösung* wird 2 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen, eventueller Temperaturanstieg am Anfang der Reaktion durch Kühlung gemäßigt. Nach Eindampfen i. Vak. erhält man 13.7 g Sirup. $[\alpha]_D^{20}$: $+35.4^\circ$ ($c = 2.0$, in Wasser). n_D^{20} 1.4682.



1.6-Didesoxy-1.6-bis-dimethylamino-3.4-isopropyliden-D-mannit (VII mit D-Mannit-Konfiguration): Die Substanz wird analog VII aus dem *1.2;5.6-Dianhydro-D-mannit I* dargestellt und aus Benzin (Siedebereich 70–80°) umkristallisiert. Ausb. 60% d. Th., Schmp. 67–68°. $[\alpha]_D^{20}$: $+62.3^\circ$ ($c = 2.0$, in Wasser).



1.6-Didesoxy-1.6-dipiperidino-3.4-isopropyliden-D-sorbit (VIII): Darst. aus II analog dem *L-Idit-Derivat XXIII*. Den erhaltenen Sirup kristallisiert man aus Benzin (Siedebereich 70–80°) um. Ausb. 82% d. Th., Schmp. 85–86°. $[\alpha]_D^{20}$: $+30.5^\circ$ ($c = 2.0$, in Methanol).



1.6-Didesoxy-1.6-bis-dimethylamino-D-sorbit (XI): 13.2 g VII werden in 170 ccm *n* HCl 3 Stdn. rückfließend gekocht, dann die Lösung mit 170 ccm *n* NaOH versetzt und i. Vak. zur Trockene eingedampft. Den Rückstand extrahiert man 3 mal mit je 30 ccm heißem absol. Äthanol und dampft die vereinigten Äthanol-Lösungen i. Vak. ein. Den kristallinen Rückstand löste man aus wenig absol. Äthanol um. Ausb. nach Aufarbeitung der Mutterlaugen 10 g. Schmp. 96–97°. $[\alpha]_D^{20}$: -10.2° ($c = 2.0$, in Wasser).



1.6-Didesoxy-1.6-bis-dimethylamino-D-mannit (XI mit D-Mannit-Konfiguration): Hergestellt aus dem Isopropyliden-Derivat (VII mit D-Mannit-Konfiguration) in Analogie zum entsprechenden D-Sorbit-Derivat XI. Schmp. nach Umkristallisieren aus Äthanol 132–133°, Ausb. 72% d. Th. $[\alpha]_D^{20}$: $+34.3^\circ$ ($c = 2.0$, in Wasser).



1.6-Didesoxy-1.6-bis-dimethylamino-2.4;3.5-dibenzal-D-sorbit (XXVIII): Eine Lösung von 4 g *1.6-Ditosyl-2.4;3.5-dibenzal-D-sorbit* in 20 ccm 50% *Dimethylamin* enthaltendem Methanol wird in geschlossenem Gefäß 10 Stdn. auf 135° erhitzt, nach Abkühlen in Eiswasser gegossen und von wenig ausgeschiedenem Niederschlag filtriert. Der größte Teil des Dimethylamins wird i. Vak. entfernt, wobei die Substanz allmählich auskristallisiert; sie wird aus 20-proz. Äthanol umgelöst. Ausb. 1.3 g. Schmp. 121°. $[\alpha]_D^{20}$: -3.0° ($c = 2.0$, in Chloroform).



1.6-Didesoxy-1.6-bis-dimethylamino-D-sorbit (XI) aus XXVIII: Die Lösung von 1 g *Dibenzal-Derivat XXVIII* in 5 ccm 2 *n* H₂SO₄ wird 1 Stde. gekocht, der gebildete Benzaldehyd mit Äther entfernt und die wäßrige Lösung mit Bariumcarbonat neutralisiert. Die filtrierte Lösung wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus absol. Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.4 g. Schmp. und Misch-Schmp. mit aus VII gewonnenem XI 96–97°. $[\alpha]_D^{20}$: -10.5° ($c = 2.0$, in Wasser).

1.6-Didesoxy-1.6-dipiperidino-D-sorbit (XII): Hergestellt aus dem *Isopropyliden-Derivat VIII* analog XI. Aus Aceton farblose Nadeln, Schmp. 87–89°. Ausb. 76% d. Th., $[\alpha]_D^{20}$: –16.8° ($c = 2.0$, in Wasser).

$C_{16}H_{32}N_2O_4$ (316.2) Ber. C 60.7 H 10.2 N 8.85 Gef. C 60.9 H 10.0 N 8.9

1.6-Didesoxy-1.6-dipiperidino-2.4;3.5-dibenzal-D-sorbit (XXIX): 8 g *1.6-Ditosyl-2.4;3.5-dibenzal-D-sorbit*⁵⁾ (XXVII) werden in 32 ccm Piperidin 8 Stdn. auf 155–160° erhitzt. Man gießt das Reaktionsgemisch in 200 ccm Eiswasser, wäscht das ölige Produkt mehrmals durch Verreiben mit Wasser und nimmt es in 15 ccm Äthanol auf. Der nach Abdestillieren des Äthanol zurückbleibende Sirup wird aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 3 g. Schmp. 116°. $[\alpha]_D^{20}$: +7.6° ($c = 2$, in Chloroform).

$C_{30}H_{40}N_2O_4$ (492.6) Ber. C 73.1 H 8.2 N 5.7 Gef. C 73.0 H 8.3 N 5.6

1.6-Didesoxy-1.6-dipiperidino-D-sorbit (XII) aus XXIX: Man kocht 1.4 g XXIX 1 Stde. mit 11 ccm *n* HCl, schüttelt nach Abkühlen den gebildeten Benzaldehyd mit Äther aus, gibt zur wäßrigen Lösung 1.1 ccm 10 *n* KOH und dampft i. Vak. ein. Der Rückstand wird mit heißem Aceton extrahiert, die Acetonlösung eingedampft und die zurückbleibende Substanz aus Aceton umkristallisiert. Schmp. und Misch-Schmp. mit XII, gewonnen aus VIII, 88–89°. $[\alpha]_D^{20}$: –16.2° ($c = 2.0$, in Wasser).

Acetylierung der tertiären Basen VII, VIII, XI, XII und der analogen D-Mannit-Isomeren: Man löst oder suspendiert die Base in absol. Chloroform (10–15faches Gewicht), gibt Acetanhydrid (1 Mol. Überschuß) und Pyridin (100% Überschuß) zu und kocht das Gemisch unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit 2–3 Stdn. auf dem Wasserbad. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch unter Rühren in das 5fache Volumen Eiswasser gegossen und mit Kaliumcarbonat bis zur beginnenden Rotfärbung des Phenolphthaleinpapiers versetzt. Nach Abtrennung der Chloroform-Schicht wird die wäßrige Lösung nochmals mit Chloroform ausgeschüttelt, die vereinigten Chloroform-Lösungen werden nach Trocknen mit Kaliumcarbonat i. Vak. eingedampft. Ausb. 70–80% d. Th.

1.6-Didesoxy-1.6-bis-dimethylamino-2.3.4.5-tetraacetyl-D-sorbit (XV): Umkristallisiert aus Benzin (Siedebereich 70–80°), Schmp. 75–76°. $[\alpha]_D^{20}$: +5.0° ($c = 2.0$, in Chloroform).

$C_{18}H_{32}N_2O_8$ (404.4) Ber. C 53.5 H 8.0 N 6.9 Gef. C 53.25 H 8.2 N 7.1

1.6-Didesoxy-1.6-bis-dimethylamino-2.3.4.5-tetraacetyl-D-mannit (XV mit D-Mannit-Konfiguration): Umkristallisiert aus Benzin (Siedebereich 70–80°), Schmp. 82–83°. $[\alpha]_D^{20}$: +70.5° ($c = 2.0$, in Chloroform).

$C_{18}H_{32}N_2O_8$ (404.4) Ber. C 53.5 H 8.0 N 6.9 Gef. C 53.6 H 8.0 N 7.0

1.6-Didesoxy-1.6-dipiperidino-2.3.4.5-tetraacetyl-D-sorbit (XVI): Umkristallisiert aus Benzin/Aceton (3:1), Schmp. 88–89°. $[\alpha]_D^{20}$: –9.5° ($c = 2.0$, in Chloroform).

$C_{24}H_{40}N_2O_8$ (484.3) Ber. C 59.6 H 8.3 N 5.8 Gef. C 59.5 H 8.5 N 6.0

1.6-Didesoxy-1.6-bis-dimethylamino-2.5-diacetyl-3.4-isopropyliden-D-sorbit (XIX): Sirup, $[\alpha]_D^{20}$: +27.5° ($c = 2.0$, in Chloroform).

$C_{17}H_{32}N_2O_6$ (360.4) Ber. C 56.6 H 9.0 N 7.8 Gef. C 55.8 H 8.9 N 7.7

1.6-Didesoxy-1.6-bis-dimethylamino-2.5-diacetyl-3.4-isopropyliden-D-mannit (XIX mit D-Mannit-Konfiguration): Sirup, $[\alpha]_D^{20}$: +67.8° ($c = 2.0$, in Chloroform).

$C_{17}H_{32}N_2O_6$ (360.4) Ber. C 56.6 H 9.0 N 7.8 Gef. C 55.8 H 8.6 N 7.6

1.6-Didesoxy-1.6-dipiperidino-2.5-diacetyl-3.4-isopropyliden-D-sorbit (XX): Sirup, $[\alpha]_D^{20}$: +22.3° ($c = 2.0$, in Chloroform).

$C_{23}H_{40}N_2O_6$ (440.3) Ber. C 62.6 H 9.2 N 6.4 Gef. C 63.0 H 9.3 N 6.5

1.6-Didesoxy-1.6-bis-trimethylammonio-3.4-isopropyliden-D-sorbit-bis-methylsulfat (IX, $Y^{\ominus} = CH_3SO_4^{\ominus}$): Zur Lösung von 0.55 g VII in 2 ccm Aceton gibt man unter Eiskühlung 0.65 g *Dimethylsulfat*. Die zuerst ölig ausgefallene Substanz wird in 2 Tagen kristallin, sie wird aus absol. Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.75 g. Schmp. 138–139°. $[\alpha]_D^{20}$: +13.5° ($c = 2.0$, in Wasser).

$C_{17}H_{40}N_2O_{12}S_2$ (528.3) Ber. C 38.65 H 7.65 N 5.3 S 12.3
Gef. C 38.6 H 7.8 N 5.2 S 12.0

1.6-Didesoxy-1.6-bis-trimethylammonio-3.4-isopropyliden-D-mannit-dijodid (IX, $Y^{\ominus} = J^{\ominus}$ mit *D-Mannit-Konfiguration*): Zu 3 g *Mannit-Derivat entspr. VII* in 3 ccm absol. Äthanol läßt man unter Eiskühlung 6 ccm *Methyljodid* zutropfen. Die ölige Ausscheidung kristallisiert bald durch, sie wird aus 80-proz. Äthanol umgelöst. Ausb. 4.5 g. Zers.-P. 272°. $[\alpha]_D^{20}$: +29.8° ($c = 2.0$, in Wasser).

$C_{15}H_{34}N_2O_4J_2$ (560.3) Ber. C 32.1 H 6.1 N 5.0 J 45.3
Gef. C 32.2 H 6.2 N 5.1 J 45.7

1.6-Didesoxy-1.6-bis-N-methylpiperidinio-3.4-isopropyliden-D-sorbit-sulfat (X, $2 Y^{\ominus} = SO_4^{2\ominus}$): Man gibt zu 2.5 g VIII in 2.5 ccm Aceton tropfenweise unter Kühlung 4 ccm *Methyljodid* und entfernt das Lösungsmittel vom ausgeschiedenen dicken Öl durch Eindampfen i. Vak. Der Rückstand wird in einem Gemisch von 85 ccm Wasser und 10 ccm Äthanol gelöst, die Lösung mit 3 g Silbersulfat 1 Stde. gekocht, filtriert und i. Vak. eingedampft. Den Rückstand kristallisiert man 2mal aus Aceton/Äthanol (4:5) um. Zers.-P. 238–240°. $[\alpha]_D^{20}$: +0.6° ($c = 2.0$, in Wasser).

$C_{21}H_{42}N_2O_8S$ (482.3) Ber. C 52.3 H 8.8 N 5.8 S 6.6
Gef. C 52.1 H 8.7 N 5.7 S 6.4

1.6-Didesoxy-1.6-bis-trimethylammonio-D-sorbit-dijodid (XIII, $Y^{\ominus} = J^{\ominus}$): Hergestellt aus XI wie das Mannit-Derivat entspr. IX, umkristallisiert aus 75-proz. Äthanol. Schmp. 238 bis 239°. $[\alpha]_D^{20}$: –6.6° ($c = 2.0$, in Wasser).

$C_{12}H_{30}N_2O_4J_2$ (520.3) Ber. C 27.7 H 5.8 N 5.3 J 48.8
Gef. C 27.45 H 5.9 N 5.4 J 49.15

1.6-Didesoxy-1.6-bis-trimethylammonio-D-mannit-dijodid (XIII, $Y^{\ominus} = J^{\ominus}$ mit *D-Mannit-Konfiguration*): Hergestellt aus *1.6-Didesoxy-1.6-bis-dimethylamino-D-mannit* (entspr. XI) wie das Sorbit-Derivat XIII, $Y^{\ominus} = J^{\ominus}$, und umkristallisiert aus 80-proz. Äthanol. Zers.-P. 257–259°. $[\alpha]_D^{20}$: +15.1° ($c = 2.0$, in Wasser).

$C_{12}H_{30}N_2O_4J_2$ (520.3) Ber. C 27.7 H 5.8 N 5.3 J 48.8
Gef. C 27.8 H 5.95 N 5.4 J 49.0

1.6-Didesoxy-1.6-bis-N-methylpiperidinio-D-sorbit-dibromid (XIV, $Y^{\ominus} = Br^{\ominus}$): 2.5 g XII werden in 5 ccm heißem Aceton gelöst, die Lösung abgekühlt und schnell mit 35 ccm 20% *Methylbromid* enthaltender Aceton-Lösung versetzt. Nach 1 tägigem Stehenlassen wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus 85-proz. Äthanol umkristallisiert. Schmp. 228°. $[\alpha]_D^{20}$: –4.9° ($c = 2.0$, in Wasser).

$C_{18}H_{38}N_2O_4Br_2$ (506.4) Ber. C 42.6 H 7.6 N 5.5 Br 31.6
Gef. C 42.5 H 7.5 N 5.7 Br 31.9

1.6-Didesoxy-1.6-bis-trimethylammonio-2.3.4.5-tetraacetyl-D-sorbit-dijodid (XVII, $Y^{\ominus} = J^{\ominus}$): Zu einer Lösung von 2.5 g XV in 8 ccm Aceton läßt man unter Kühlung 7 ccm *Methyljodid* zutropfen und erwärmt das Reaktionsgemisch 1 Stde. bei 55°. Die ausgeschiedene Substanz wird aus 85-proz. Äthanol umkristallisiert. Zers.-P. 158–160°. $[\alpha]_D^{20}$: +4.6° ($c = 2.0$, in Wasser).

$C_{20}H_{38}N_2O_8J_2$ (688.4) Ber. C 34.9 H 5.6 N 4.1 J 36.9
Gef. C 34.9 H 5.6 N 4.3 J 37.1

1.6-Didesoxy-1.6-bis-trimethylammonio-2.3.4.5-tetraacetyl-D-mannit-dibromid (XVII, $Y^{\ominus} = Br^{\ominus}$ mit *D-Mannit-Konfiguration*): Eine Lösung von 1.8 g *1.6-Didesoxy-1.6-bis-dimethylamino-tetraacetyl-D-mannit* (entspr. XV) in 20 ccm 20% *Methylbromid* enthaltendem Aceton wird im geschlossenen Rohr 6 Stdn. bei 60° erwärmt, hierauf das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Zers.-P. 236°. $[\alpha]_D^{20}$: +50.2° ($c = 2.0$, in Wasser).

$C_{20}H_{38}N_2O_8Br_2$ (594.4) Ber. C 40.4 H 6.4 N 4.7 Br 26.9
Gef. C 40.3 H 6.7 N 4.6 Br 27.1

1.6-Didesoxy-1.6-bis-N-methylpiperidinio-2.3.4.5-tetraacetyl-D-sorbit-dijodid (XVIII, $Y^{\ominus} = J^{\ominus}$): Zur Lösung von 0.5 g XVI in 2 ccm Aceton gibt man unter Kühlung 1 ccm *Methyljodid* und entfernt vom ausgeschiedenen öligen Produkt nach 2 Tagen das Lösungsmittel durch Eindampfen i. Vak. Den Rückstand löst man in 1.5 ccm heißem Aceton. Die Substanz kristallisiert in einigen Wochen, sie wird aus absol. Äthanol nochmals umgelöst. Schmp. 105°. $[\alpha]_D^{20}$: -3.0° ($c = 2.0$, in Wasser).

$C_{26}H_{46}N_2O_8J_2$ (768.5) Ber. C 40.6 H 6.0 N 3.65 J 33.0
Gef. C 40.5 H 6.3 N 3.8 J 33.2

1.6-Didesoxy-1.6-bis-trimethylammonio-2.5-diacetyl-3.4-isopropyliden-D-sorbit-dijodid (XXI, $Y^{\ominus} = J^{\ominus}$): Zu einer Lösung von 4.5 g XIX gibt man unter Kühlung 12 ccm *Methyljodid*. Nach 2stdg. Kochen wird die ausgeschiedene Substanz abfiltriert und aus 85-proz. Äthanol umkristallisiert. Zers.-P. 245°. $[\alpha]_D^{20}$: +14.2° ($c = 2.0$, in Wasser).

$C_{19}H_{38}N_2O_6J_2$ (644.4) Ber. C 35.4 H 6.0 N 4.35 J 39.4
Gef. C 35.3 H 5.8 N 4.3 J 39.45

1.6-Didesoxy-1.6-bis-trimethylammonio-2.5-diacetyl-3.4-isopropyliden-D-mannit-dijodid (XXI, $Y^{\ominus} = J^{\ominus}$ mit *D-Mannit-Konfiguration*): Hergestellt aus *1.6-Didesoxy-1.6-bis-dimethylamino-2.5-diacetyl-3.4-isopropyliden-D-mannit* (entspr. XIX) wie das *D-Sorbit-Derivat* XXI. Es wird aus Methanol umkristallisiert, Zers.-P. 271—273°. $[\alpha]_D^{20}$: +31.4° ($c = 2.0$, in Wasser).

$C_{19}H_{38}N_2O_6J_2$ (644.4) Ber. C 35.4 H 6.0 N 4.35 J 39.4
Gef. C 35.4 H 6.1 N 4.15 J 39.1

1.6-Didesoxy-1.6-bis-N-methylpiperidinio-2.5-diacetyl-3.4-isopropyliden-D-sorbit-dijodid (XXII, $Y^{\ominus} = J^{\ominus}$): Man läßt eine Lösung von 2.8 g XX in 2.5 ccm Aceton mit 2.5 ccm *Methyljodid* 24 Stdn. stehen und erhitzt anschließend 2 Stdn. zum Sieden. Der nach Eindampfen erhaltene Rückstand wird aus Aceton/Äthanol (2:1) umkristallisiert. Schmp. 209—211°. $[\alpha]_D^{20}$: +11.0° ($c = 2.0$, in Wasser).

$C_{25}H_{46}N_2O_6J_2$ (724.5) Ber. C 41.5 H 6.4 N 3.9 J 35.2
Gef. C 41.3 H 6.2 N 3.6 J 35.2