

ÜBER EINE UNGEWÖHNLICHE REAKTION
DER 2-DESOXY-2-TRIMETHYLAMMONIO-D-GLUCOSE

Wolfgang Meyer zu Reckendorf* und Stefan Sandner

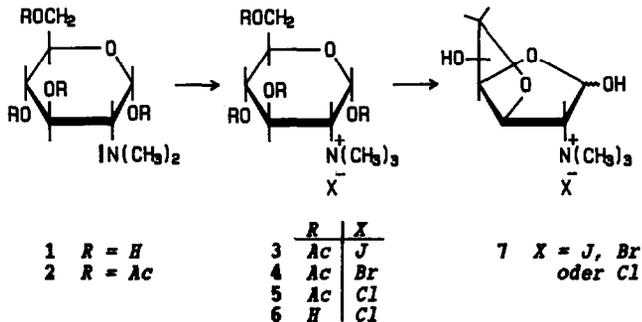
Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität, Hiltorfstraße 58-62, D-4400 Münster

Abstract *The alkaline hydrolysis of 2-deoxy-1,3,4,6-tetra-O-acetyl-2-trimethylammonio- α -D-glucopyranose chloride leads to an unexpected product. Contrary to the hydrolysis under acidic conditions yielding 2-deoxy-2-trimethylammonio-D-glucose we obtained the corresponding 3,6-anhydro derivative by reaction with sodium hydroxide or ammonia in methanol.*

Quartäre Ammoniumsalze haben in Chemie, Pharmazie und Technik eine große Bedeutung erlangt. Umso verwunderlicher ist es, daß quartäre Salze von Aminozuckern bisher kaum untersucht wurden. Seit der Entdeckung des D-Glucosamin-hydrochlorids im Jahre 1875 wurde lediglich das vollständig O- und N-methylierte Derivat der 2-Amino-2-desoxy-D-glucose¹ beschrieben. Eine publizierte selektive Quaternisierung dieses Zuckers² stellte sich später als Irrtum heraus³. Mehrere Arbeiten beschäftigten sich mit der Synthese der N,N-Dimethyl-Verbindung^{4,5,6}, ohne daß es gelang, diese in ein quartäres Salz zu überführen, obwohl Andeutungen dazu gemacht wurden^{6,7}. Erst nach Beginn unserer Arbeiten wurde eine Darstellung des 2-Desoxy-2-trimethylammonio-D-glucose-chlorids **6** aus 2-Amino-2-desoxy-D-glucose **1** beschrieben⁸, die nur in kleinen Mengen und mit großem Trennungsaufwand durchführbar ist.

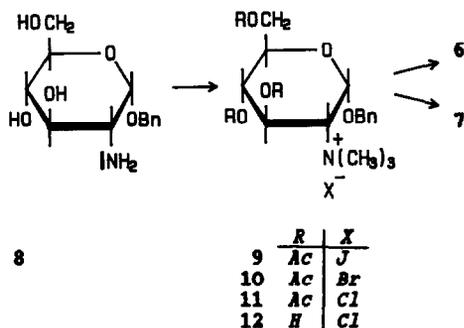
Die von uns entwickelte Synthese beruht auf der Quaternisierung des aus 2-Desoxy-2-dimethylamino-D-glucose⁹ **1** in hoher Ausbeute leicht erhältlichen α -Tetraacetates **2** mit CH₃I oder CH₃Br in Nitromethan bei Raumtemperatur zum 2-Desoxy-1,3,4,6-tetra-O-acetyl-2-trimethylammonio- α -D-glucopyranose-jodid (-bromid) **3** und **4**. Das entsprechende Chlorid **5**⁹ ist durch Umhalogenierung mit einem Anionenaustauscher [Amberlyst A-21/Cl⁻] leicht erhältlich und durch Säurehydrolyse [unter Sieden in 0,5 N HCl] problemlos in das 2-Desoxy-2-trimethylammonio- α -D-glucopyranose-chlorid **6**⁹ zu überführen.

Dagegen erhielten wir bei den Versuchen, das Hydroxid von **5** mit Hilfe eines stark basischen Anionenaustauschers [Amberlite IRA 410/OH⁻] herzustellen, in einer höchst überraschenden Reaktion die 3,6-Anhydroverbindung **7**⁹, deren Konstitution aus Analyse und NMR-Daten folgt. Wie wir anschließend feststellten, führt jede Behandlung von **3**, **4** oder **5**, nicht jedoch von **6**, mit Alkali wie z.B. verd. Natronlauge oder auch Ammoniak zur Bildung von **7**.



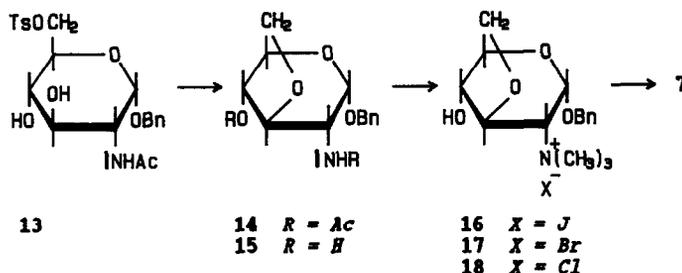
Aus den 1H -NMR-Spektren folgt, daß 7 nur als Furanose vorliegt, die quartären Zucker 3 - 6 dagegen nur als Pyranosen. Die quartären pyranoiden Zucker sind reine α -Anomere, wohingegen die Anhydroverbindung der Mutarotation unterliegt und in Lösung ein 1:1-Gemisch der α - und β -Anomeren bildet⁹.

Da diese Reaktion bisher ohne Beispiel in der Zuckerchemie ist - 3,6-Anhydroverbindungen bilden sich nur aus Derivaten mit einer entsprechenden Abgangsgruppe (Beispiel 6-O-Tosyl-D-glucose) - haben wir 7 zum Strukturbeweis gezielt synthetisiert. Ausgehend vom Benzyl-2-amino-2-desoxy- α -D-glucopyranosid¹⁰ 8 erhielten wir nach Quaternisierung [Sieden mit CH_3J oder CH_3Br und $LiOH$ in $MeOH/3\% H_2O$] und Acetylierung [Acetanhydrid/Pyridin] die Ammoniumverbindungen 9 und 10 und durch anschließende Umhalogenierung [Amberlyst A-21/Cl⁻] das Chlorid 11, das durch basische Reagenzien nicht in die 3,6-Anhydroverbindung überführt werden konnte, sondern unter Hydrolyse zum Benzyl-2-desoxy-2-trimethylammonio- α -D-glucopyranosid-chlorid 12 reagierte. Aus dieser Verbindung konnte durch katalytische Hydrierung [H_2 -Pd/C in $EtOH/10\% H_2O$] quantitativ der freie Zucker 6 erhalten werden. Durch alkalische Entacetylierung nach Abhydrierung der Benzylgruppe erhielten wir wiederum die 3,6-Anhydroverbindung 7⁹.

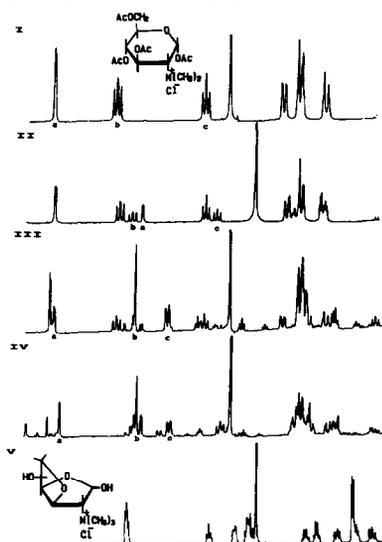


Wir haben deshalb in einer zweiten Synthese ausgehend vom Benzyl-2-acetamido-2-desoxy-6-O-tosyl- α -D-glucopyranosid 13¹¹ durch Umsetzung mit KOH in $MeOH$ bei Raumtemp. und nachfolgender Acetylierung [Acetanhydrid/Pyridin] zu 14⁹ die Etherbrücke zuerst eingeführt und

diese Verbindung nach Alkali-hydrolyse [KOH in MeOH unter Sieden] zu 15⁹ mit CH₃J oder CH₃Br und LiOH in MeOH/3 % H₂O unter Sieden zu 16 bzw. 17 quaternisiert. Nach Umwandlung in das Chlorid 18⁹ durch Amberlyst A-21/Cl⁻ erhielten wir nach reduktiver Glycosidspaltung tatsächlich die furanoide Verbindung 7. Der Konfigurationswechsel ist im ¹H-NMR-Spektrum deutlich erkennbar⁹.

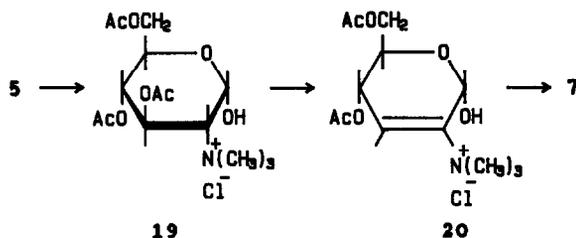


Weiterhin unklar blieb allerdings der Mechanismus, der für diese Anhydridbildung verantwortlich ist. Aufschluß darüber gab uns schließlich die Beobachtung des Reaktionsablaufes im ¹H-NMR-Spektrum bei tieferen Temperaturen. Danach beginnt die Umsetzung von 5 mit Alkali mit der selektiven Hydrolyse der Acetylgruppe an C-1 zu 19, erkenntlich durch Hochfeldverschiebung des 1-H von 1 ppm (Spektren I, II [a]). Als nächstes sollte die weitere Hydrolyse der Acetylgruppen an C-3, C-4 und C-6 erfolgen. Statt der Hochfeldverschiebung von



H-3, H-4 und H-6 zeigen die Spektren III und IV jedoch neue Signale im tiefen Feld bei [a], ein Singulett bei 5,9 ppm [b] und ein durch Fernkopplungen aufgespaltenes Dublett vom Dublett bei 4,3 ppm [c]. Bei höherer Alkalikonzentration schließlich erscheint das Spektrum V der Anhydroverbindung 7. Nach den Spektren III und IV verläuft die Reaktion über eine ungesättigte Verbindung, deren Darstellung uns durch kurzzeitigen Kontakt von 5 oder 19 mit einem mittelbasischen Anionenaustauscher [Amberlyst A-26/OH⁻; 4 min in abs. MeOH] gelang. Dabei entstand das 4,6-Di-O-acetyl-2,3-didesoxy-2-trimethylammonio- α -D-erythro-hex-2-enopyranose-chlorid 20⁹. Durch weitere Reaktion mit Alkali, jedoch unter energischeren Bedingungen [2 h bei 60 °C], läßt sich 20 in das Anhydrid 7 überführen.

Abb. Zeitliche Folge der ¹H-NMR-Spektren (300 MHz) während der Umsetzung von 5 mit NaOD in D₂O. I: 3 °C; II: 3 °C, 1 min nach Zugabe von 1 % 0,5 N NaOD; III: wie II nach 15 min; IV: wie II nach 45 min; V: 10 °C, 2 h nach Zugabe von 5 % 0,5 N NaOD.



Damit ist der Reaktionsverlauf der Anhydridbildung von 5 gesichert. Maßgeblich dafür scheint der elektronenziehende Effekt der quartären Ammoniumgruppe zu sein, der in der Zuckerchemie bisher nicht untersucht werden konnte.

- ¹ W. O. Cutler, S. Peat, *J. Chem. Soc.* 1939, 274.
- ² H. W. Coles, F. H. Bergeim, *J. Americ. Chem. Soc.* 60 (1938) 1376.
- ³ N. J. Wojciechowski, R. Daniels, B. Ecanow, *J. Pharm. Sci.* 50 (1961) 888.
- ⁴ C. L. Stevens, K. Nagarajan, *J. Med. Pharm. Chem.* 5 (1962) 1124.
- ⁵ H. Vanderhaeghe, J. Trotte, P. Claes, *Bull. Soc. Chim. Belg.* 77 (11-12) (1968) 597.
- ⁶ J. R. Geigy A.-G., Brit. Pat. 908,203, (October, 17 1962), [*Chem. Abstr.* 58 (1963) 14083].
- ⁷ H.-J. Grünholz, E. Harms, M. Opetz, W. Reutter, M. Cerny, *Carbohydr. Res.* 96 (1981) 259.
- ⁸ L. Falkowski, M. Beszczynski, A. Jarzebski, B. Stefanska, *Pol. J. Chem.* 57 (1983) 1353.
- ⁹ Ausgesuchte analytische und spektroskopische Daten. Alle aufgeführten Zucker sind durch Verbrennungsanalysen charakterisiert. Die ¹H-NMR-Daten (300 MHz) wurden in D₂O ermittelt.
 - 5: Ausb. 96% - Schmp. 197 - 199°C - $[\alpha]_D^{20} = +134$ ($c = 1$ in H₂O) - $\delta = 6.63$ (d, 1H, 1-H), 6.03 (dd, 1H, 3-H), 5.24 (t, 1H, 4-H), 4.49 (dd, 1H, 2-H), 4.31 (m, 2H, 5-, 6-H), 4.10 (dd, 1H, 6'-H); $J_{1,2} = 2.8$, $J_{2,3} = 10.9$, $J_{3,4} = 9.0$, $J_{4,5} = 9.0$, $J_{5,6} = 3.7$, $J_{5,6'} = 3.6$, $J_{6,6'} = 14.0$ Hz.
 - 6: Ausb. 92% - Schmp. 154 - 155°C - $[\alpha]_D^{20} = +91$ ($c = 1$ in H₂O), +101 ($c = 1$ in MeOH) [Lit.⁹: Ausb. 75% - Schmp. 153 - 154°C - $[\alpha]_D^{20} = +102$ ($c = 1$ in MeOH)] - $\delta = 5.70$ (d, 1H, 1-H), 4.29 (dd, 1H, 3-H), 3.90 (o, 1H, 5-H), 3.86 (dd, 1H, 6-H), 3.78 (dd, 1H, 6'-H), 3.59 (dd, 1H, 2-H), 3.54 (dd, 1H, 4-H); $J_{1,2} = 3.0$, $J_{2,3} = 10.9$, $J_{3,4} = 9.0$, $J_{4,5} = 10.1$, $J_{5,6} = 5.2$, $J_{5,6'} = 2.2$, $J_{6,6'} = 12.4$ Hz.
 - 7 Cl: Ausb. 5 → 7 94%, 8 → 7 = 74%; 12 → 7 = 91%, 18 → 7 = 85% - Dunkelfärbung ab 229°C. - $[\alpha]_D^{20} = +104$ ($c = 1$ in H₂O).
 - 7 α Cl: $\delta = 5.93$ (d, 1H, 1-H), 5.31 (t, 1H, 3-H), 4.93 (t, 1H, 4-H), 4.36 (ddd, 1H, 5-H), 4.06 (dd, 1H, 6-H), 4.03 (dd, 1H, 2-H), 3.70 (dd, 1H, 6'-H) - $J_{1,2} = 4.5$, $J_{2,3} = 6.0$, $J_{3,4} = 6.0$, $J_{4,5} = 6.0$, $J_{5,6} = 5.5$, $J_{5,6'} = 7.2$, $J_{6,6'} = 9.4$ Hz.
 - 7 β Cl: $\delta = 5.86$ (d, 1H, 1-H), 5.14 (t, 1H, 3-H), 4.72 (t, 1H, 4-H), 4.36 (m, 1H, 5-H), 4.04 (m, 1H, 6-H), 3.85 (dd, 1H, 6'-H), 3.84 (m, 1H, 2-H), 3.30 [s, 9H, N(CH₃)₃]₃ - $J_{1,2} = 5.5$, $J_{2,3} = 4.3$, $J_{3,4} = 6.1$, $J_{4,5} = 6.0$, $J_{5,6} = 5.6$, $J_{5,6'} = 6.5$, $J_{6,6'} = 9.5$ Hz.
 - 14: Ausb. 89% - Schmp. 200 - 201°C - $[\alpha]_D^{20} = \pm 0$ ($c = 1$ in CHCl₃).
 - 15: Ausb. 78% - Schmp. 94 - 95°C - $[\alpha]_D^{20} = +60$ ($c = 1$ in Aceton).
 - 18: Ausb. 81% - Schmp. 198 - 199°C - $[\alpha]_D^{20} = +70.5$ ($c = 1$ in H₂O) - $\delta = 5.57$ (d, 1H, 1-H), 4.85 (dd, 1H, 3-H), 4.51 (t, 1H, 5-H), 4.22 (dd, 1H, 4-H); $J_{1,2} = 4.6$ Hz, $J_{2,3} = 2.8$ Hz, $J_{3,4} = 5.2$ Hz, $J_{4,5} = 2.2$ Hz, $J_{5,6} = 2.2$ Hz, $J_{5,6'} = 0.0$ Hz, $J_{6,6'} = 10.4$ Hz.
 - 19: $\delta = 5.76$ (d, 1H, 1-H); $J_{1,2} = 4.6$ Hz.
 - 20: Schmp. 150 - 151°C - $[\alpha]_D^{20} = +86$ ($c = 1$ in H₂O) - $\delta = 6.69$ (d, 1H, 3-H), 5.91 (s, 1H, 1-H), 5.59 (dd, 1H, 4-H), 4.33 (m, 3H, 5-, 6-, 6'-H); $J_{1,2} = 0.0$ Hz, $J_{2,3} = 0.0$ Hz, $J_{3,4} = 2.4$ Hz, $J_{4,5} = 9.0$ Hz.
- ¹⁰ Dargestellt durch Alkalihydrolyse des N-Acetyl-Derivates nach R. Kuhn, H. H. Baer, A. Seeliger, *Liebigs Ann. Chem.* 611 (1958) 236.
- ¹¹ W. Meyer zu Reckendorf, L. Rolf, N. Wassiliadou-Micheli, *Carbohydr. Res.* 45 (1975) 307.

(Received in Germany 21 January 1988)