

FRITZ MICHEEL und WINFRIED OPITZ

Über die Reaktionen des D-Glucosamins, XVII¹⁾**Reaktionen der 1-Fluor-Derivate
des N-Methyl-N-tosyl-D-glucosamins.
Synthese eines $\alpha(1.4)\beta(1.5)$ -Anhydrids**

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster (Westf.)

(Eingegangen am 22. Februar 1963)

In den 1-Fluor-Anomeren des *N*-Methyl-*N*-tosyl-D-glucosamins läßt sich das Fluoratom nur mit konzentrierten Methylat-Lösungen eliminieren. Aus 1- α -Fluor-*N*-methyl-*N*-tosyl-D-glucosamin (I) entsteht so nach dem erwarteten S_N2-Mechanismus *N*-Methyl-*N*-tosyl-methyl- β -D-glucosaminid (II), das mit dem Hauptprodukt der Reaktion, dem *N*-Methyl-*N*-tosyl-2-desoxy-2-amino-D-glucoseen-(1.2) (III), eine Molekülverbindung bildet. 1- β -Fluor-*N*-methyl-*N*-tosyl-D-glucosamin (VII) liefert bei der Umsetzung mit Natriummethylat *N*-Methyl-*N*-tosyl-methyl- α -D-glucosaminid neben dem entsprechenden β -Glykosid. Ferner entsteht das *N*-Methyl-*N*-tosyl-2-desoxy-2-amino-D-glucosamin- $\alpha(1.4)\beta(1.5)$, ein bisher nicht bekannter Anhydridtyp.

Wie in früheren Arbeiten berichtet¹⁻⁶⁾, verhalten sich die 1- α - und 1- β -Fluor-Derivate der D-Glucose und des *N*-Tosyl-D-glucosamins gegenüber basischen Reagentien analog. Bei der Umsetzung mit Natriummethylat entstehen in allen Fällen 1- β -Verbindungen, und zwar sowohl aus den 1- α -Fluor-Derivaten unter einfachem Platzwechsel am C-1-Atom, als auch aus den 1- β -Fluor-Derivaten unter intermediärer Ausbildung eines Äthylenoxyd- bzw. Äthyleniminringes und doppeltem Platzwechsel. Ist jedoch die Hydroxylgruppe am C-2-Atom der Hexose durch Veräthern blockiert, so kann sich bei der Umsetzung mit Natriummethylat kein Äthylenoxydring mehr ausbilden. Infolgedessen reagiert 1- β -Fluor-2-methyl-D-glucose unter Platzwechsel am C-1-Atom zum 2-Methyl-methyl- α -D-glucosid. Die entsprechende α -Fluor-Verbindung ergibt wie erwartet unter einfachem Platzwechsel 2-Methyl-methyl- β -D-glucosid und daneben 2-Methyl-laevoglucosan. Generell verlaufen die Reaktionen, die über einen Dreiring als Intermediärprodukt ablaufen, sehr wesentlich schneller als die einfachen Platzwechselreaktionen. F. MICHEEL und E. MICHAELIS^{6,7)} zeigten bei den anomeren 1-Fluor-*N*-methyl-*N*-tosyl-D-glucosaminen, daß bei beiden das Fluoratom sehr fest gebunden ist und erst durch hochkonzentrierte Natriummethylat-Lösung in der Wärme eliminiert werden kann, während die 1-Fluor-Verbindungen des nicht am

1) XVI. Mitteil.: F. MICHEEL und E. MICHAELIS, Chem. Ber. **96**, 1959 [1963], vorstehend.

2) F. MICHEEL und A. KLEMER, Chem. Ber. **85**, 187 [1952].

3) F. MICHEEL, A. KLEMER und G. BAUM, Chem. Ber. **88**, 475 [1955].

4) F. MICHEEL und G. BAUM, Chem. Ber. **88**, 479 [1955].

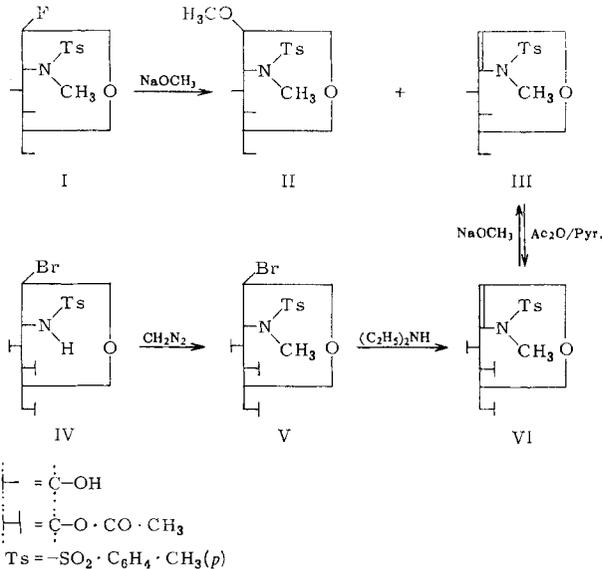
5) F. MICHEEL und H. WULFF, Chem. Ber. **89**, 1521 [1956].

6) F. MICHEEL und E. MICHAELIS, Chem. Ber. **91**, 188 [1958].

7) E. MICHAELIS, Dissertat., Univ. Münster (Westf.) 1959.

N-Atom methylierten *N*-Tosyl-D-glucosamins bereits mit verdünntem Natrium-methylat reagierten.

Die Struktur der dabei auftretenden Reaktionsprodukte wurde seinerzeit nur z. Tl. aufgeklärt; sie wird im folgenden beschrieben. Aus 1- α -Fluor-*N*-methyl-*N*-tosyl-D-glucosamin (I) entsteht in einer S_N2 -Reaktion das erwartete *N*-Methyl-*N*-tosyl-methyl- β -D-glucosaminid (II). Als Hauptprodukt bildet sich jedoch die ungesättigte



Verbindung III⁷⁾. Die Spaltung von III mit natriumcarbonatalkalischer Kaliumpermanganat-Lösung sowie seine Ozonspaltung führen zu D-Arabonsäure, die papierchromatographisch nachgewiesen wurde. Die Doppelbindung liegt also zwischen C-1 und C-2. Sie ist durch *trans*-Eliminierung von Fluorwasserstoff entstanden. Eine strukturbeweisende Synthese von *N*-Methyl-*N*-tosyl-3,4,6-triacetyl-2-amino-D-glucoseen-(1.2) (VI) gelang durch Abspaltung von Bromwasserstoff aus 1- α -Brom-*N*-methyl-*N*-tosyl-3,4,6-triacetyl-D-glucosamin (V) mit Diäthylamin. VI gibt bei der Verseifung nach ZEMPLÉN III. V konnte durch Methylierung von 1- α -Brom-*N*-tosyl-3,4,6-triacetyl-D-glucosamin (IV) mit Diazomethan erhalten werden. Im Umsetzungsprodukt von I fand sich stets eine Molekülverbindung (II/III); das reine Glykosid II selbst ist nur schwierig kristallin zu erhalten. Bemerkenswert ist, daß bei der untersuchten Reaktion kein 1,6-Anhydrid entsteht, was nach einem S_N2 -Mechanismus möglich wäre. In dieser Beziehung verhält sich I analog dem 1- α -Fluor-*N*-acetyl-D-glucosamin, das bei der Umsetzung mit Natriummethylat ebenfalls nur intermolekular zum *N*-Acetyl-methyl- β -D-glucosaminid reagiert⁷⁾.

Bei der Reaktion von 1- β -Fluor-*N*-methyl-*N*-tosyl-D-glucosamin (VII) mit Natriummethylat ist infolge der Methylierung des Stickstoffs die intermediäre Bildung eines Äthyleniminringes nicht möglich. Dementsprechend wurde nach Detosylierung des Gemisches der Reaktionsprodukte das *N*-Methyl-methyl- α -D-glucosaminid als Hydro-

Die gute Trennung der drei Acetate auf dem Dünnschichtchromatogramm wies den Weg zur adsorptionschromatographischen Säulentrennung. Präparativ gelang ihre Trennung an einer Magnesol-Celite-Säule⁸⁾.

Es wurde das Anhydrid-acetat XII neben dem *N*-Methyl-*N*-tosyl-3.4.6-triacetyl-methyl- α -D-glucosaminid (XI) und dem entsprechenden β -Glykosid (X) isoliert. Umesterung von XII nach ZEMPLÉN gab das Anhydrid XIII, aus dem das Di-*O*-tosyl-Derivat (IX) und der Di-*O*-methyläther VIII dargestellt wurden. Diese Derivate sind von den entsprechenden Derivaten des *N*-Methyl-*N*-tosyl-2-desoxy-2-amino-laevo-glucosans (XX, XXI) verschieden. Der Strukturbeweis für XIII wurde in folgender Weise geführt: XIII gibt leicht eine Tritylverbindung (XIV). Es liegt also ein primäres Hydroxyl am C-6-Atom im Anhydrid vor. XIV ließ sich zum Monomethyläther XVIII umsetzen. Aus letzterem (XVIII) entsteht durch Methanolyse mit absol. methanolischer Salzsäure und anschließender Acetylierung des Produktes das *N*-Methyl-*N*-tosyl-3-methyl-4.6-diacetyl-methyl- α -D-glucosaminid (XVII). Dies wurde auf eindeutigen strukturbeweisendem Wege aus XI über XV und XVI gewonnen. Damit ist bewiesen, daß im Anhydrid XIII außer dem C-6-Hydroxyl noch das C-3-Hydroxyl frei ist. Es liegt also ein Derivat eines $\langle 1.4 \rangle \langle 1.5 \rangle$ -Hexosans vor.

Das *N*-Methyl-*N*-tosyl-2-desoxy-2-amino-D-glucosan $\alpha(1.4)\beta(1.5)$ (XIII) stellt den ersten Vertreter des $\langle 1.4 \rangle \langle 1.5 \rangle$ -Anhydridtyps der Hexosereihe vor. Alle anderen bisher bekannten Hexoseanhydride haben andere Ringsysteme. Die Ausbeuten an den drei Reaktionsprodukten gibt folgende Übersicht:

	Ausbeute % d. Th.
<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -tosyl-methyl- α -D-glucosaminid	17–35
<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -tosyl-methyl- β -D-glucosaminid	16–19
<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -tosyl-2-desoxy-2-amino-D-glucosan $\alpha(1.4)\beta(1.5)$	19–29

N-Methyl-*N*-tosyl-2-desoxy-2-amino-D-glucosan $\alpha(1.4)\beta(1.5)$ (XIII) und *N*-Methyl-*N*-tosyl-methyl- α -D-glucosaminid entstehen beide nach einem S_N2-Mechanismus unter Platzwechsel am C-1-Atom, ersteres durch eine intramolekulare, letzteres durch eine intermolekulare Reaktion.

Die Bildung von *N*-Methyl-*N*-tosyl-methyl- β -D-glucosaminid kann aber zunächst nicht auf einen S_N2-Mechanismus zurückgeführt werden, da die intermediäre Ausbildung eines Äthyleniminringes nicht möglich ist. Da das β -Glykosid nur aus einer 1- α -Fluor-Verbindung entstanden sein konnte, mußte geprüft werden, ob unter den Bedingungen der Reaktion eine partielle Umwandlung $\beta \rightarrow \alpha$ -Fluor-Verbindung stattfindet. Die 1- β -Halogen-Verbindungen lagern sich in die α -Verbindungen um, besonders leicht die Chlor- und Brom-Verbindungen. Vom letzteren ist gewöhnlich nur diese Form bekannt⁹⁾.

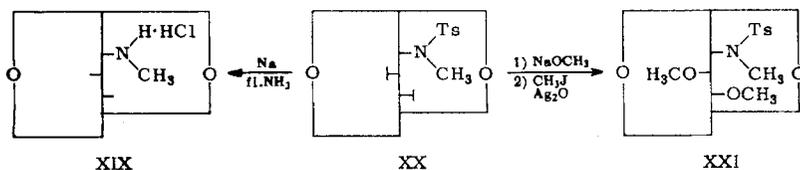
Das 1- β -Fluor-*N*-methyl-*N*-tosyl-D-glucosamin (VII) wurde daher mit Natriummethylat-Lösungen verschiedener Konzentration beim Siedepunkt des Lösungsmittels behandelt und das isolierte Reaktionsprodukt anschließend acetyliert. Dabei zeigte sich im Dünnschichtchromatogramm das 1- α -Fluor-*N*-methyl-*N*-tosyl-3.4.6-triacetyl-D-glucosamin neben dem β -Anomeren.

⁸⁾ W. H. MCNEELY, W. W. BRINKLEY und M. L. WOLFROM, J. Amer. chem. Soc. 67, 529 [1945].

⁹⁾ F. MICHEEL, Chemie der Zucker und Polysaccharide, 2. Aufl., Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig 1956, S. 118.

Das Entstehen des *N*-Methyl-*N*-tosyl-methyl- β -D-glucosaminids bei der untersuchten Reaktion konnte nun erklärt werden. Diese Verbindung bildete sich in einer S_N2 -Reaktion aus dem im Gleichgewicht vorhandenen 1- α -Fluor-*N*-methyl-*N*-tosyl-D-glucosamin. Daß daneben kein *N*-Methyl-*N*-tosyl-2-desoxy-2-amino-D-glucoseen-(1.2) nachgewiesen werden konnte, ist nicht von Bedeutung, da hier ganz andere Reaktionsbedingungen gewählt werden mußten als bei der Umsetzung von 1- α -Fluor-*N*-methyl-*N*-tosyl-D-glucosamin (I) selbst.

Um festzustellen, welche Mengen 1- α -Fluor-*N*-methyl-*N*-tosyl-D-glucosamin im Gleichgewicht vorhanden sind, wurde 1- β -Fluor-*N*-methyl-*N*-tosyl-D-glucosamin (VII) in 0,5-proz. Natriummethylat-Lösung erhitzt und der Drehwert in Abhängigkeit von der Zeit gemessen. Es stellte sich ein konstanter Enddrehwert $[\alpha]_D: +1^\circ$ ein. Daraus errechnet sich ein Anteil von ca. 10% 1- α -Fluor-*N*-methyl-*N*-tosyl-D-glucosamin im Gleichgewicht. Dieser Wert charakterisiert die Größenordnung und entspricht den Ausbeuten an *N*-Methyl-*N*-tosyl-methyl- β -D-glucosaminid, die bei der untersuchten Reaktion erhalten wurden.



Somit schließen sich die 1-Fluor-Derivate des *N*-Methyl-*N*-tosyl-D-glucosamins in ihrer Reaktion mit Natriummethylat eng an die entsprechenden Reaktionen der anomeren 1-Fluor-*N*-tosyl-D-glucosamine und 1-Fluor-D-glucosen an. Bemerkenswert ist, daß die Bildung des *N*-Methyl-*N*-tosyl-2-desoxy-2-amino-laevoglucosans (XX: Acetat) (*N*-Methyl-*N*-tosyl-2-desoxy-2-amino-D-glucosan α (1.5) β (1.6)) nicht beobachtet werden konnte. Dies ist jedoch insofern nicht überraschend, als I nach den Untersuchungen von MICHEEL und MICHAELIS⁶⁾ auch mit konz. Alkali nicht in das α (1.5) β (1.6)-Anhydrid übergeht. Dieses Anhydrid konnte nur durch Methylieren (Diazomethan) des *N*-Tosyl-2-desoxy-2-amino-D-glucosans α (1.5) β (1.6) erhalten werden.

Für die Untersuchungen wurden Mittel des FONDS DER CHEMIE verwandt. Wir danken dafür auch an dieser Stelle.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

N-Methyl-*N*-tosyl-2-desoxy-2-amino-D-glucoseen-(1.2) (III): a) 250 ccm absol. Methanol werden bei 50° mit Natriummetall bis zur Sättigung umgesetzt (Dauer 3 Stdn.). Man entfernt noch ungelöstes Natrium und gibt 15 g feingepulvertes 1- α -Fluor-*N*-methyl-*N*-tosyl-D-glucosamin (I) in die Lösung. Nach kurzem Erwärmen auf dem Dampfbad und kräftigem Schütteln ist eine klare, schwach gelbe Lösung entstanden, die weitere 4 Stdn. bei 70° gehalten wird. Fehlingsche Lösung wird nicht mehr reduziert. Bei 0° wird die Lösung mit absol. methanolischer Salzsäure neutralisiert, das ausgeschiedene Natriumchlorid abgesaugt und das Filtrat zur Trockne gedampft. Man übergießt den Rückstand mit 70 ccm kaltem Wasser. Es fällt ein krist. Niederschlag, der abgesaugt und aus 50 ccm Wasser umkristallisiert wird. Bei langsamem Erkalten erhält man zunächst ein Kristallinat aus sechseckigen Blättchen der Molekül-

verbindung II/III von III mit *N*-Methyl-*N*-tosyl-methyl- β -*D*-glucosaminid (II). Aus der Mutterlauge kristallisiert III mit $\frac{1}{2}$ Mol. Wasser aus. Das Kristallwasser läßt sich durch Trocknen i. Vak. über P_2O_5 bei 90° entfernen.

	Ausb.	Schmp.	$[\alpha]_D^{20}$
II/III	4.0 g (27% d. Th.)	$80-90^\circ$	$+34 \pm 1^\circ$ (Methanol)
III mit $\frac{1}{2}$ H ₂ O	3.6 g (25% d. Th.)	$110-111^\circ$	$+95 \pm 1^\circ$ (Methanol)
III ohne H ₂ O (vgl. I. c. 7))		$127-128^\circ$	

Das Verhältnis der Ausbeuten hängt von den Reaktionsbedingungen ab.

$C_{14}H_{19}NO_6S \cdot \frac{1}{2} H_2O$ (338.4) Ber. C 49.5 H 5.66 N 4.14 Gef. C 49.43 H 5.79 N 4.38

$C_{14}H_{19}NO_6S$ (329.4) Ber. C 51.05 H 5.82 N 4.26 Gef. C 50.93 H 5.95 N 4.38

b) 1.00 g *N*-Methyl-*N*-tosyl-3.4.6-triacetyl-2-desoxy-2-amino-*D*-glucoseen-(1.2) (VI) löst man in 15 ccm absol. Methanol, fügt 5 Tropfen 1*n* Natriummethylat-Lösung zu und läßt 12 Stdn. stehen. Darauf neutralisiert man mit einem Tropfen Eisessig und dampft die Lösung i. Vak. zur Trockne. Aus Wasser kristallisiert je nach den Versuchsbedingungen III mit oder ohne Kristallwasser. Ausb. 650 mg (90% d. Th.). Schmelzpunkt und Drehwert wie unter a) beschrieben.

1- α -Brom-*N*-methyl-*N*-tosyl-3.4.6-triacetyl-*D*-glucosamin (V): 4.0 g 1- α -Brom-*N*-tosyl-3.4.6-triacetyl-*D*-glucosamin (IV) werden in 25 ccm Acetonitril gelöst und mit 50 ccm einer äther. Diazomethan-Lösung (dargestellt aus 5 g Nitrosomethylharnstoff) versetzt. Nach einigen Stdn. dampft man die Lösung i. Vak. ein, Badtemp. 45° . Es resultieren sofort Kristalle, die sich aus Essigester/Petroläther umkristallisieren lassen. Ausb. 3.0 g (72% d. Th.), Schmp. $121-123^\circ$ (Zers.); $[\alpha]_D^{20}$: $+115 \pm 1^\circ$ (Chloroform; $c = 1$).

$C_{20}H_{26}BrNO_9S$ (536.4) Ber. C 44.78 H 4.89 Gef. C 44.57 H 4.82

N-Methyl-*N*-tosyl-3.4.6-triacetyl-2-desoxy-2-amino-*D*-glucoseen-(1.2) (VI)

a) 5.0 g V werden in 20 ccm absol. Benzol und 1.2 g Diäthylamin gelöst und auf dem Dampfbad 30 Min. erhitzt. Die Lösung färbt sich dabei gelb und Diäthylammoniumbromid fällt aus. Nach 30stgd. Aufbewahren bei Raumtemperatur wird das Diäthylammoniumbromid abgesaugt, die Flüssigkeit mit verd. Schwefelsäure und zweimal mit Wasser ausgewaschen und getrocknet. Nach dem Abdampfen i. Vak. bei 50° wird VI erhalten. Umkristallisiert wird aus Isopropylalkohol. Ausb. 3.3 g (79% d. Th.), Schmp. 105° ; $[\alpha]_D^{20}$: $+40 \pm 1^\circ$ (Methanol; $c = 1$); $+29 \pm 1^\circ$ (Chloroform; $c = 1.1$).

$C_{20}H_{25}NO_9S$ (455.5) Ber. C 52.73 H 5.54 N 3.08 COCH₃ 28.4

Gef. C 53.22 H 5.75 N 3.15 COCH₃ 28.25

b) 1.0 g III wird in 25 ccm absol. Pyridin gelöst, mit 8 ccm Acetanhydrid versetzt und die Lösung über Nacht stehengelassen. VI kristallisiert nach dem Einrühren in Eiswasser aus. Aus Isopropylalkohol umkristallisiert, Ausb. 1.1 g (80% d. Th.) (vgl. auch I. c. 7)).

c) Zu einer Lösung von 2 g der Molekülverbindung II/III in 50 ccm absol. Pyridin fügt man 15 ccm Acetanhydrid. Nach 12 Stdn. wird in Eiswasser/Chloroform eingerührt, die Chloroform-Lösung abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroform-Lösungen werden mit NaHCO₃-Lösung bei 0° neutral gewaschen, dann einmal mit Wasser ausgeschüttelt und mit Na₂SO₄ getrocknet. Die Chloroform-Lösung hinterläßt nach dem Eindampfen i. Vak. neben VI das *N*-Methyl-*N*-tosyl-3.4.6-triacetyl-methyl- β -*D*-glucosaminid (X). Trennung durch Umkristallisieren aus Isopropylalkohol. Das unter b) und c) erhaltene VI stimmt in Schmelzpunkt, Misch-Schmelzpunkt, Drehwert und IR-Spektrum mit der unter a) erhaltenen Verbindung überein.

N-Methyl-*N*-tosyl-3.4.6-triacetyl-methyl- β -D-glucosaminid (X): Schmp. 114–115°; $[\alpha]_D^{20}$: $-20 \pm 1^\circ$ (Methanol; $c = 1.01$); $-9 \pm 1^\circ$ (Chloroform; $c = 1.24$).

$C_{21}H_{29}NO_{10}S$ (487.5) Ber. C 51.75 H 5.95 Gef. C 51.29 H 5.78

Umsetzung von 1- β -Fluor-N-methyl-N-tosyl-D-glucosamin (VII) mit 2n Natriummethylat-Lösung: In 100 ccm 2n Natriummethylat-Lösung werden 10 g feingepulvertes VII eingetragen und das Ganze auf dem Dampfbad 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Fehlingsche Lösung wird nach dieser Zeit nicht mehr reduziert. Man neutralisiert mit methanol. Salzsäure bei 0°, saugt vom ausgeschiedenen Natriumchlorid ab und dampft das Filtrat i. Vak. ein. Der gut getrocknete Rückstand wird einige Male mit Isopropylalkohol extrahiert, die vereinigten Lösungen i. Vak. zum Sirup eingedampft. Letzterer wird mit 80 ccm absol. Pyridin und 40 ccm Acetanhydrid acetyliert. Aufgearbeitet wird wie üblich. Das rohe Acetat wird in Benzol gelöst und auf eine Magnesol-Celite-Säule von 40 cm Länge und einem Durchmesser von 4 cm gegeben. Laufmittel: thiophenfreies absol. Benzol/tert.-Butanol (125:1). Das Eluat wird im Fraktomat in Fraktionen von ca. 10 ccm zerlegt, die in Dünnschichtchromatogrammen ausgetestet werden. Eluiert werden *N*-Methyl-*N*-tosyl-3.4.6-triacetyl-methyl- α -D-glucosaminid (XI) und *N*-Methyl-*N*-tosyl-3.6-diacetyl-2-desoxy-2-amino-D-glucosan α (1.4)- β (1.5) (XII). Das *N*-Methyl-*N*-tosyl-3.4.6-triacetyl-methyl- β -D-glucosaminid (X) bleibt an der Säulenfüllung adsorbiert und wird zum Schluß mit Aceton eluiert.

N-Methyl-*N*-tosyl-3.4.6-triacetyl-methyl- α -D-glucosaminid (XI), Ausb. 2.4–4.9 g (17.5 bis 35% d. Th.), Schmp. 128–131°; $[\alpha]_D^{20}$: $+84 \pm 1^\circ$ (Methanol; $c = 1.02$); $+91 \pm 1^\circ$ (Chloroform; $c = 1$).

N-Methyl-*N*-tosyl-3.4.6-triacetyl-methyl- β -D-glucosaminid (X), Ausb. 2.3–2.6 g (16.5–19% d. Th.), Schmp. 112–114°; $[\alpha]_D^{20}$: $-20 \pm 1^\circ$ (Methanol; $c = 1.01$); $-9 \pm 1^\circ$ (Chloroform; $c = 1.24$).

N-Methyl-*N*-tosyl-3.6-diacetyl-2-desoxy-2-amino-D-glucosan α (1.4) β (1.5) (XII), Ausb. 2.2 bis 3.4 g (19.0–29% d. Th.), Schmp. 106–108°; $[\alpha]_D^{20}$: $-8 \pm 1^\circ$ (Methanol; $c = 1.02$); $-2 \pm 1^\circ$ (Chloroform; $c = 1.02$).

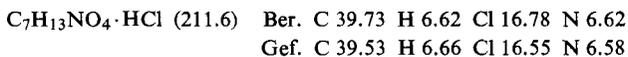
$C_{18}H_{22}NO_8S$ (412.4) Ber. C 52.49 H 5.37 N 3.39 Gef. C 51.99 H 5.22 N 3.45

N-Methyl-methyl- β -D-glucosaminid-hydrochlorid: 5 g X werden in 20 ccm absol. Methanol gelöst und mit 1 ccm 1-proz. Natriummethylat-Lösung versetzt. Nach 12 Stdn. wird eingedampft und auf den scharf getrockneten Sirup Ammoniak kondensiert. Nach Zugabe von 1.5 g Natrium wird eine halbe Stde. kräftig gerührt. Sofern die blaue Farbe nach dieser Zeit verschwunden ist, muß noch etwas Natrium zugefügt werden. Sodann gibt man 2.8 g Ammoniumchlorid zu der Lösung und rührt eine weitere Viertelstunde. Nach Verdunsten des Ammoniaks bei Raumtemperatur löst man den Rückstand in Wasser, neutralisiert mit Salzsäure und äthert mehrmals aus, um das *p*-Thiokresol zu entfernen. Die wäßrige Lösung wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand scharf getrocknet und mit absol. Äthanol mehrmals extrahiert. Die vereinigten Lösungen werden wiederum i. Vak. eingedampft. Nach Verreiben mit wenig Äthanol oder *n*-Butanol kristallisiert das *N*-Methyl-methyl- β -D-glucosaminid-hydrochlorid aus. Ausb. 1.7 g (68% d. Th.), Schmp. 202° (Zers.); $[\alpha]_D^{20}$: $-28 \pm 1^\circ$ (H₂O; $c = 1.1$).

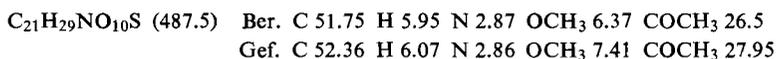
$C_8H_{17}NO_5 \cdot HCl$ (243.6) Ber. C 39.44 H 7.45 Cl 14.56 N 5.75 OCH₃ 12.79
Gef. C 38.78 H 6.95 Cl 14.30 N 6.23 OCH₃ 13.10

Die erhaltene Verbindung ist mit dem *N*-Methyl-methyl- β -D-glucosaminid-hydrochlorid identisch, das bei der Umsetzung von 1- β -Fluor-*N*-methyl-*N*-tosyl-D-glucosamin mit Natriummethylat nach Detosylierung der Reaktionsprodukte neben dem α -Anomeren isoliert wird.

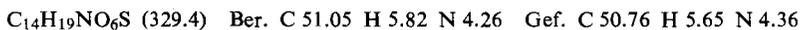
N-Methyl-2-desoxy-2-amino-laevoglucosan-hydrochlorid (XIX): 5 g *N-Methyl-N-tosyl-3,4-diacetyl-2-desoxy-2-amino-laevoglucosan (XX)* werden in 20 ccm absol. Methanol gelöst und mit 1 ccm 1-proz. Natriummethylat-Lösung verseift. Der nach der Aufarbeitung erhaltene trockene Sirup wird in flüssigem Ammoniak gelöst und die Detosylierung, wie oben beschrieben, durchgeführt. Das erhaltene Rohprodukt XIX wird aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.45 g (57% d. Th.), Schmp. 175–177°; $[\alpha]_D^{20}$: $-45 \pm 1^\circ$ (H₂O; $c = 1.06$).



Anomerisierung von N-Methyl-N-tosyl-3,4,6-triacetyl-methyl-β-D-glucosaminid (X): 20 g X werden in 100 ccm absol. Methanol und 2 ccm 1-proz. Natriummethylat-Lösung gelöst. Nach 12 Stdn. wird mit Eisessig neutralisiert und die Lösung i. Vak. eingedampft. Den scharf getrockneten Sirup übergießt man mit 500 ccm 10-proz. methanol. Salzsäure und erhitzt die Lösung 3 1/2 Stdn. zum Sieden. Nach dem Abkühlen wird bei 0° mit Ammoniak neutralisiert, vom ausgefallenen Ammoniumchlorid abgesaugt und das Filtrat eingedampft. Der über P₂O₅ bei 50° getrocknete Rückstand wird mit 130 ccm absol. Pyridin und 90 ccm Acetanhydrid acetyliert und wie üblich aufgearbeitet. Das erhaltene *N-Methyl-N-tosyl-3,4,6-triacetyl-methyl-α-D-glucosaminid (XI)* wird aus Methanol in derben Kristallen gewonnen. Ausb. 11.6 g (58% d. Th.), Schmp. 128–131°; $[\alpha]_D^{20}$: $+84 \pm 1^\circ$ (Methanol; $c = 1.02$); $+91 \pm 1^\circ$ (Chloroform; $c = 1.20$).

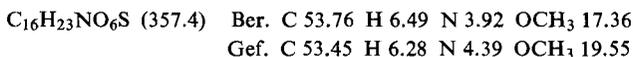


N-Methyl-N-tosyl-2-desoxy-2-amino-D-glucosana(1,4)β(1,5) (XIII): a) 600 mg XII werden in 15 ccm absol. Methanol und 0.5 ccm 1-proz. Natriummethylat-Lösung gelöst. Nach 15 Stdn. dampft man i. Vak. ein und kristallisiert den Rückstand aus siedendem Methanol unter Zugabe von etwas Wasser um. Ausb. 390 mg (82% d. Th.), Schmp. 131–133°; $[\alpha]_D^{20}$: $-26 \pm 1^\circ$ (Methanol; $c = 1.05$).



b) 10.0 g VII werden, wie oben beschrieben, umgesetzt. Man acetyliert das sirupöse Rohprodukt jedoch nicht, sondern reinigt es, in wenig Benzol gelöst, auf einer Magnesol-Celite-Säule (20 × 3.5 cm). Eluiert wird mit thiophenfreiem Benzol/tert.-Butanol (125 : 1). Die beiden als Nebenprodukte entstehenden Glykoside bleiben praktisch vollkommen an der Säulenfüllung adsorbiert. Das *N-Methyl-N-tosyl-2-desoxy-2-amino-D-glucosana(1,4)β(1,5) (XIII)* wird aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 1.8–2.6 g (19–29% d. Th.), Schmp. 131–133°; $[\alpha]_D^{20}$: $-26 \pm 1^\circ$ (Methanol; $c = 1$).

N-Methyl-N-tosyl-3,6-dimethyl-2-desoxy-2-amino-D-glucosana(1,4)β(1,5) (VIII): 150 mg XIII werden in 0.6 ccm Dimethylformamid mit 0.3 g Silberoxyd und 0.3 ccm Methyljodid 15 Stdn. geschüttelt. Nun fügt man ca. 10 ccm Chloroform zur Reaktionsmischung und saugt ab. Der Rückstand wird mit Chloroform gewaschen. Die vereinigten Lösungen werden i. Vak. zum Sirup eingedampft. Aus Äther werden beim langsamen Eindunsten derbe Kristalle von VIII erhalten. Ausb. 160 mg (98% d. Th.), Schmp. 81–82°; $[\alpha]_D^{20}$: $-56 \pm 1^\circ$ (Methanol; $c = 1.02$); $-69 \pm 1^\circ$ (Chloroform; $c = 1.06$).



VIII kann aus Methanol/Wasser umkristallisiert werden.

N-Methyl-N-tosyl-3,4-dimethyl-2-desoxy-2-amino-laevoglucosan (XXI): Die Lösung von 500 mg *N-Methyl-N-tosyl-3,4-diacetyl-2-desoxy-2-amino-laevoglucosan (XX)* in 15 ccm absol.

Methanol wird mit 0.5 ccm 1-proz. Natriummethylat-Lösung versetzt und über Nacht stehengelassen. Danach wird i. Vak. eingedampft und der getrocknete Sirup in 2 ccm Dimethylformamid gelöst und wie oben mit 0.8 ccm *Methyljodid* und 0.8 g Ag₂O methyliert. XXI wird aus Methanol kristallisiert. Ausb. 300 mg (70% d. Th.), Schmp. 148–151°; $[\alpha]_D^{20}$: $-47 \pm 1^\circ$ (Methanol; $c = 1.00$); $-50 \pm 1^\circ$ (Chloroform; $c = 1.09$).

C₁₆H₂₃NO₆S (357.4) Ber. C 53.76 H 6.49 N 3.92 OCH₃ 17.36
Gef. C 53.61 H 6.11 N 3.85 OCH₃ 19.08

N-Methyl-N-tosyl-3.4.6-trimethyl-methyl-α-D-glucosaminid: 1 g *N-Methyl-N-tosyl-3.4.6-triacetyl-methyl-α-D-glucosaminid* (XI) wird mit 10 ccm absol. Methanol und 0.5 ccm 1-proz. Natriummethylat-Lösung verseift. Das nach dem Aufarbeiten getrocknete Rohprodukt wird in 4.5 ccm Dimethylformamid mit 1.6 g Ag₂O und 1.6 ccm *Methyljodid* methyliert, wie oben beschrieben. Aus Methanol/Wasser umkristallisiert, Ausb. 500 mg (63% d. Th.), Schmp. 91–93°; $[\alpha]_D^{20}$: $+112 \pm 1^\circ$ (Methanol; $c = 1.05$); $+94 \pm 1^\circ$ (Chloroform; $c = 1.24$).

C₁₈H₂₉NO₇S (403.5) Ber. C 53.58 H 7.25 N 3.47 OCH₃ 30.77
Gef. C 53.16 H 6.84 N 3.46 OCH₃ 29.37

Methanolyse von N-Methyl-N-tosyl-3.6-dimethyl-2-desoxy-2-amino-D-glucosana $\langle 1.4 \rangle \beta \langle 1.5 \rangle$ (VIII) und anschließende Methylierung: Die Lösung von 800 mg VIII in 20 g 10-proz. absol. methanolischer Salzsäure wird 6 Stdn. zum Sieden erhitzt, dann mit PbCO₃ neutralisiert und abgesaugt. Das Filtrat wird eingedampft, der Rückstand mit etwas Kieselgel aufgenommen und auf eine Kieselgel-Säule (20 × 3.5 cm) gebracht. Eluiert wird mit Cyclohexan/Isopropyläther/Pyridin (4 : 4 : 2). Die Fraktionen, die auf dem Dünnschichtchromatogramm im gleichen Lösungsmittelgemisch den größten R_F -Wert zeigen, werden vereinigt und i. Vak. eingedampft. Der getrocknete Rückstand wird in 1 ccm Dimethylformamid gelöst und mit 0.3 ccm *Methyljodid* und 0.3 g Ag₂O methyliert. Aus Methanol/Wasser kristallisiert das *N-Methyl-N-tosyl-3.4.6-trimethyl-methyl-α-D-glucosaminid* in einer Ausbeute von 150 mg. Es ist in allen Daten mit dem oben beschriebenen identisch.

N-Methyl-N-tosyl-3.4.6-trimethyl-methyl-β-D-glucosaminid: 3.5 g X werden in 20 ccm absol. Methanol mit 1 ccm 1-proz. Natriummethylat-Lösung verseift. Nach dem Aufarbeiten wird der getrocknete Rückstand in 11 ccm Dimethylformamid gelöst, mit 5.2 g Ag₂O und 5.2 ccm *Methyljodid* methyliert. Nach Aufarbeitung wie oben wird das *N-Methyl-N-tosyl-3.4.6-trimethyl-methyl-β-D-glucosaminid* aus Methanol/Wasser kristallisiert. Ausb. 2 g (72% d. Th.), Schmp. 93–94°; $[\alpha]_D^{20}$: $-13 \pm 1^\circ$ (Methanol; $c = 1.06$); $-8 \pm 1^\circ$ (Chloroform; $c = 1.04$).

C₁₈H₂₉NO₇S (403.5) Ber. C 53.58 H 7.25 N 3.47 OCH₃ 30.77
Gef. C 53.09 H 7.08 N 3.94 OCH₃ 30.96

N-Methyl-N-tosyl-3.6-ditosyl-2-desoxy-2-amino-D-glucosana $\langle 1.4 \rangle \beta \langle 1.5 \rangle$ (IX): Zu einer Lösung von 1.3 g XIII in 50 ccm absol. Pyridin läßt man bei -15° die Lösung von 1.7 g *Tosylchlorid* in 20 ccm Pyridin langsam zutropfen. Anschließend bewahrt man 24 Stdn. bei -15° auf, dampft i. Vak. ab und kristallisiert den Rückstand aus Methanol/Wasser um. Ausb. 900 mg (48% d. Th.), Schmp. 118–120°; $[\alpha]_D^{20}$: $+52 \pm 1^\circ$ (Methanol; $c = 1.04$); $+54 \pm 1^\circ$ (Chloroform; $c = 0.93$).

C₂₈H₃₁NO₁₀S (637.7) Ber. C 52.73 H 4.90 Gef. C 53.40 H 5.24

N-Methyl-N-tosyl-3-acetyl-6-trityl-2-desoxy-2-amino-D-glucosana $\langle 1.4 \rangle \beta \langle 1.5 \rangle$: Die Lösung von 1.00 g XIII und 930 mg *Tritylchlorid* in 8 ccm Pyridin wird 7 Stdn. bei 90–100° gehalten, dann auf 0° abgekühlt, mit einer Mischung von 7 ccm Pyridin und 5 ccm *Acetanhydrid* versetzt und 90 Stdn. bei Raumtemperatur aufbewahrt. Darauf dampft man i. Vak. zur Trockne und entfernt die letzten Reste Pyridin durch mehrmaliges Abdestillieren mit Äthanol i. Vak. Der Rückstand wird mit wenig Kieselgel vermengt und auf eine Kieselgel-Säule (20 × 3.5 cm)

aufgebracht. Eluiert wird mit Cyclohexan/Isopropyläther/Pyridin (4:4:2). Es werden diejenigen Fraktionen vereinigt, die auf dem Dünnschichtchromatogramm beim Besprühen mit konz. Schwefelsäure erst gelb (Tritylverbindung) und später schwarz werden. Nach dem Eindampfen dieser Lösung wird das *N-Methyl-N-tosyl-3-acetyl-6-trityl-2-desoxy-2-amino-D-glucosana*⟨1.4⟩β⟨1.5⟩ aus Chloroform/Äthanol kristallisiert. Ausb. 650 mg (32% d. Th.), Schmp. 173–175°; $[\alpha]_D^{25}$: $-16 \pm 1^\circ$ (Chloroform; $c = 1.04$).

$C_{35}H_{35}NO_7S$ (613.7) Ber. C 68.49 H 5.75 N 2.28 Gef. C 68.68 H 5.70 N 2.33

N-Methyl-N-tosyl-6-trityl-2-desoxy-2-amino-D-glucosana⟨1.4⟩β⟨1.5⟩ (XIV): a) Eine Lösung von 200 mg XIII und 200 mg Tritylchlorid in 4 ccm absol. Pyridin wird 7 Stdn. auf 90–100° erwärmt, sodann das Lösungsmittel i. Vak. bei 70° entfernt und der Rückstand mehrmals mit Äthanol abgedampft. Dabei kristallisiert XIV bereits. Es wird aus viel Methanol oder Äthanol umkristallisiert. Ausb. 220 mg (63% d. Th.); Schmp. 198–199°; $[\alpha]_D^{20}$: $-67 \pm 1^\circ$ (Dimethylformamid; $c = 0.91$).

$C_{33}H_{33}NO_6S$ (571.6) Ber. C 69.33 H 5.82 N 2.45 Gef. C 68.10 H 5.50 N 2.70

b) 110 mg *N-Methyl-N-tosyl-3-acetyl-6-trityl-2-desoxy-2-amino-D-glucosana*⟨1.4⟩β⟨1.5⟩ werden mit 30 ccm absol. Methanol und 2 ccm 1-proz. Natriummethylat-Lösung auf dem Dampfbad erwärmt, bis sich alles gelöst hat. Die in der Kälte ausfallenden Kristalle werden nach 12 Stdn. abgesaugt. Die Verbindung ist mit der unter a) dargestellten identisch.

N-Methyl-N-tosyl-3-methyl-6-trityl-2-desoxy-2-amino-D-glucosana⟨1.4⟩β⟨1.5⟩ (XVIII): 100 mg XIV werden in 2 ccm Dimethylformamid in der Wärme gelöst und mit 100 mg Ag₂O und 1 ccm Methyljodid methyliert. Nach Aufarbeiten kann XVIII aus Chloroform/Äthanol oder Methanol kristallisiert werden. Ausb. 100 mg (98% d. Th.), Schmp. 146–149°; $[\alpha]_D^{20}$: $-63 \pm 1^\circ$ (Chloroform; $c = 0.70$).

$C_{34}H_{35}NO_6S$ (585.7) Ber. C 69.72 H 6.02 N 2.39 OCH₃ 5.42
Gef. C 68.52 H 5.61 N 2.74 OCH₃ 6.57

N-Methyl-N-tosyl-4.6-benzyliden-methyl-β-D-glucosaminid: 3.0 g X werden mit 15 ccm absol. Methanol und 0.5 ccm 1-proz. Natriummethylat-Lösung verseift. Nach 12 Stdn. wird i. Vak. abgedampft, der trockene Sirup mit 20 ccm Benzaldehyd und 3 g frisch geschmolzenem, fein gepulvertem ZnCl₂ versetzt und 12 Stdn. geschüttelt. Nach Extrahieren mit Petroläther wird die Reaktionsmasse in Eiswasser gegeben und der ausgefallene Sirup in warmem Methanol gelöst. Nach Zugabe von Wasser bis zur beginnenden Trübung kristallisiert *N-Methyl-N-tosyl-4.6-benzyliden-methyl-β-D-glucosaminid* aus. Ausb. 2.3 g (81% d. Th.), Schmp. 214–218° (Zers.); $[\alpha]_D^{25}$: $-48 \pm 1^\circ$ (Chloroform; $c = 1.03$).

$C_{22}H_{28}NO_7S$ (450.5) Ber. C 58.65 H 6.27 N 3.11 Gef. C 58.23 H 5.82 N 3.19

N-Methyl-N-tosyl-3-methyl-4.6-benzyliden-methyl-β-D-glucosaminid: 400 mg vorstehender Verbindung werden in 3 ccm Dimethylformamid gelöst und mit 0.5 g Ag₂O und 2 ccm Methyljodid methyliert. Nach dem Aufarbeiten kristallisiert das *N-Methyl-N-tosyl-3-methyl-4.6-benzyliden-methyl-β-D-glucosaminid* aus Methanol/Wasser in Nadeln aus. Ausb. 350 mg (66% d. Th.), Schmp. 128–130°; $[\alpha]_D^{20}$: $-37 \pm 1^\circ$ (Chloroform; $c = 1.01$).

$C_{23}H_{30}NO_7S$ (464.5) Ber. C 59.46 H 6.51 N 3.02 OCH₃ 13.36
Gef. C 59.17 H 6.06 N 3.08 OCH₃ 14.39

N-Methyl-N-tosyl-3-methyl-4.6-diacetyl-methyl-β-D-glucosaminid: 60 mg vorstehender Verbindung werden mit 3 ccm Methanol und 0.03 ccm konz. Salzsäure 1 Stde. auf dem Dampfbad erhitzt, die Lösung sodann mit NaHCO₃ neutralisiert, abgesaugt, und nach Verdünnen mit Wasser i. Vak. eingedampft. Der getrocknete Rückstand wird mit 5 ccm absol. Pyridin und 3 ccm Acetanhydrid acetyliert. Nach 12 Stdn. werden die ungelöst gebliebenen Salze abgesaugt,

die Lösung i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 50 mg (82% d. Th.), Schmp. 123–124°; $[\alpha]_D^{20}$: $-32 \pm 1^\circ$ (Methanol; $c = 0.63$); $-5 \pm 1^\circ$ (Chloroform; $c = 0.94$).

$C_{20}H_{29}NO_9S$ (459.5) Ber. C 52.27 H 6.36 N 3.05 Gef. C 52.14 H 6.33 N 3.58

N-Methyl-N-tosyl-4.6-benzyliden-methyl- α -D-glucosaminid (XV): 3.0 g XI werden mit 13 ccm absol. Methanol und 1 ccm 1-proz. Natriummethylat-Lösung verseift und wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand wird mit 20 ccm Benzaldehyd und 3 g frisch geschmolzenem $ZnCl_2$ 14 Stdn. geschüttelt. Aufarbeitung wie üblich. Sofern das Rohprodukt nicht spontan kristallisiert, wird es über einer Kieselgel-Säule (20×3.5 cm) gereinigt. Laufmittel: Cyclohexan/Isopropyläther/Pyridin (4 : 4 : 2). Umkristallisiert wird aus Methanol/Wasser. Ausb. 1.7 g (60% d. Th.), Schmp. 85–89°; $[\alpha]_D^{20}$: $+36 \pm 1^\circ$ (Methanol; $c = 0.97$); $+49 \pm 1^\circ$ (Chloroform; $c = 1.12$).

$C_{22}H_{28}NO_7S$ (450.5) Ber. C 58.65 H 6.27 N 3.11 Gef. C 57.68 H 6.04 N 3.05

N-Methyl-N-tosyl-3-methyl-4.6-benzyliden-methyl- α -D-glucosaminid (XVI): 500 mg XV werden in 2 ccm Dimethylformamid mit 0.5 g Ag_2O und 4 ccm Methyljodid methyliert. Nach dem Aufarbeiten kristallisiert man aus Methanol um. Ausb. 350 mg (68% d. Th.), Schmp. 104–107°; $[\alpha]_D^{20}$: $-31 \pm 1^\circ$ (Chloroform; $c = 0.98$).

$C_{23}H_{30}NO_7S$ (464.5) Ber. C 59.46 H 6.51 N 3.02 OCH_3 13.36
Gef. C 59.89 H 6.54 N 2.94 OCH_3 14.63

N-Methyl-N-tosyl-3-methyl-4.6-diacetyl-methyl- α -D-glucosaminid (XVII): a) Die Lösung von 190 mg XVI in 7 ccm Methanol und 0.07 ccm konz. Salzsäure wird 1 Stde. auf dem Dampfbad am Sieden gehalten, mit $NaHCO_3$ neutralisiert, filtriert und i. Vak. eingedampft. Der gut getrocknete Rückstand wird mit der Mischung von 7 ccm Pyridin und 5 ccm Acetanhydrid acetyliert. Nach dem Absaugen von ungelösten Salzen wird i. Vak. eingedampft und aus Wasser/Methanol umkristallisiert. Ausb. 150 mg (80% d. Th.), Schmp. 123–125°; $[\alpha]_D^{20}$: $+89 \pm 1^\circ$ (Methanol; $c = 0.93$); $+79 \pm 1^\circ$ (Chloroform; $c = 0.69$).

$C_{20}H_{29}NO_9S$ (459.5) Ber. C 52.27 H 6.36 N 3.05 Gef. C 52.48 H 6.25 N 3.17

b) Die Lösung von 180 mg XVIII in 8 ccm 10-proz. absol. methanolischer Salzsäure wird auf dem Dampfbad $4\frac{1}{2}$ Stdn. zum Sieden erhitzt und dann bei 0° mit $NaHCO_3$ neutralisiert. Man saugt ab, dampft das Filtrat i. Vak. ein und acetyliert den getrockneten Rückstand mit 5 ccm Pyridin und 4 ccm Acetanhydrid. Dann wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand in wenig Kieselgel aufgenommen und auf eine Kieselgel-Säule (20×3.5 cm) gebracht. Man eluiert mit Cyclohexan/Isopropyläther/Pyridin (4 : 4 : 2) und dampft die Fraktionen ein, die im Dünnschichtchromatogramm dem R_F -Wert des *N-Methyl-N-tosyl-3-methyl-4.6-diacetyl-methyl- α -D-glucosaminids (XVII)* entsprechen. Umkristallisiert wird aus Methanol/Wasser. Ausb. 36% d. Th. (50 mg). Das Produkt ist in Schmelzpunkt, Misch-Schmelzpunkt, Drehwert und IR-Spektrum identisch mit dem unter a) erhaltenen.