

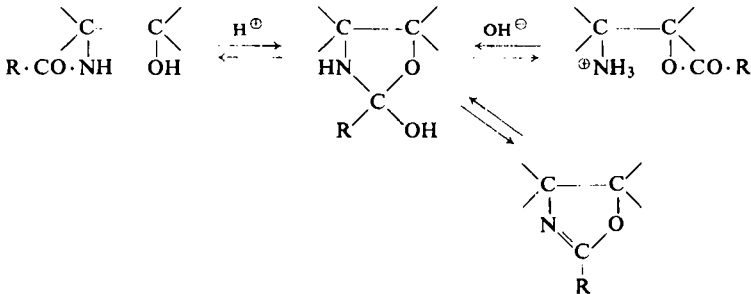
STEFANOS KONSTAS¹⁾, IPHIGENIA PHOTAKI²⁾
und LEONIDAS ZERVAS

Überführung von D-Glucosamin in Oxazol- und Oxazolinderivate*)

Aus dem Laboratorium für Organische Chemie der Universität Athen, Griechenland
(Eingegangen am 6. Februar 1959)

Beim Behandeln von *N*-Benzoyl-D-glucosamin (IV) mit chlorwasserstoffhaltigem Aceton entsteht das Acetonderivat VII eines Phenyloxazolins, welches Furanosestruktur besitzt. Dieses wird mit chlorwasserstoffhaltigem Methanol in das entsprechende Aceton- β -methylfuranosid IX und anschließend in das acetonfreie β -Methylfuranosid X umgewandelt. — Behandeln von *O*-Tetraacetyl-*N*-carbobenzoxy-D-glucosamin (XI) mit TiCl_4 oder mit $\text{AlCl}_3/\text{PCl}_5$ führt unter Abspaltung von Benzylchlorid zur Bildung eines Oxazolonderivates (XIII).

Intramolekulare $\text{N} \rightarrow \text{O}$ - und $\text{O} \rightarrow \text{N}$ -Acylwanderungen bei Aminoalkoholen sind seit langem bekannt³⁾ und stellen reversible, von H^\oplus bzw. OH^\ominus abhängige Reaktionen dar, die sogar bei epimeren Aminoalkoholen eine gewisse Stereospezifität aufweisen^{4, 5)}. Obwohl in manchen Fällen bei diesen Acylwanderungen Oxazoline als Zwischenprodukte isoliert worden sind, wird vorwiegend angenommen⁶⁾, daß diese Umlagerungen über die Zwischenstufe von „Orthoestern“ verlaufen, die schließlich auch als Vorstufe der Oxazolinbildung betrachtet werden können.



*) Vorliegende Arbeit wurde mit Hilfsmitteln ausgeführt, die die ROCKEFELLER FOUNDATION in dankenswerter Weise meinem Laboratorium zur Verfügung stellte. L. Zervas

1) Auszug aus der Dissertat. S. KONSTAS, Univ. Athen 1958.

2) Auszug aus der Dissertat. I. YOURVIDOU-PHOTAKI, Univ. Athen 1949.

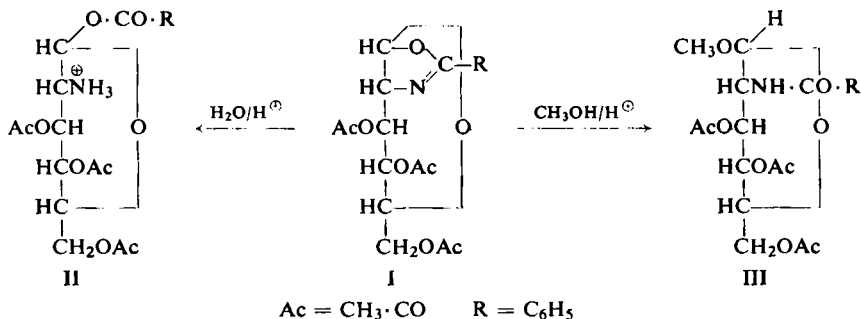
3) M. BERGMANN und E. BRAND, Ber. dtsh. chem. Ges. **56**, 1280 [1923]; G. v. FODOR, ebenda **76**, 1216 [1943]; M. BERGMANN, E. BRAND und F. WEINMANN, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **131**, 1 [1923]; M. BERGMANN und A. MIEKELEY, ebenda **140**, 128 [1924]; W. H. HARTUNG, J. C. MUNCH und E. B. KESTER, J. Amer. chem. Soc. **54**, 1526 [1932]; L. H. WELSH, ebenda **69**, 128 [1947]; T. IMMEDIATA und A. R. DAY, J. org. Chemistry **5**, 512 [1940].

4) L. ANDERSON und H. A. LARDY, J. Amer. chem. Soc. **72**, 3141 [1950]; G. E. MCCASLAND, ebenda **73**, 2295 [1951].

5) G. FODOR und L. ÖTVÖS, Chem. Ber. **89**, 701 [1956].

6) A. P. PHILLIPS und R. BALTZLY, J. Amer. chem. Soc. **69**, 200 [1947]; E. E. VAN TAMELEN, ebenda **73**, 5773 [1951].

Solche intramolekulare Acylwanderungen sind auch bei Aminozuckern, z. B. D-Glucosamin, oft beobachtet und eingehend studiert worden^{5,7)}. Bei diesen Untersuchungen gelang F. MICHEEL, F. VAN DE KAMP und H. PETERSEN⁸⁾ der Nachweis, daß das 1-Brom-3.4.6-triacetyl-*N*-benzoyl-D-glucosamin sich sehr leicht zu dem bromwasserstoffsauren Salz des Oxazolinderivates I isomerisiert. Dieses Oxazolin hat Pyranosestruktur und kann leicht zu dem entsprechenden α -O-Tetraacylderivat II oder, unter Konfigurationsänderung am Kohlenstoffatom 1, zum β -Glucosaminid⁹⁾ III umgewandelt werden.



Vor Jahren, als wir versuchten Acetonderivate des *N*-Benzoyl-glucosamins (IV) zu bereiten, begegneten wir einem neuartigen Oxazolin²⁾, für dessen Struktur im Sinne der Formel VII wir nunmehr den endgültigen Beweis liefern möchten.

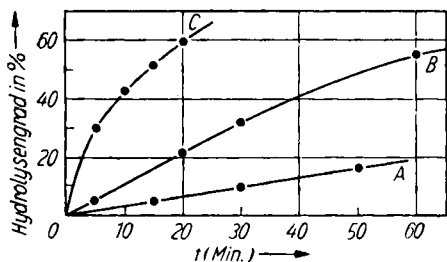
Das neue Oxazolin VII reduziert Fehlingsche Lösung nicht und bildet in wasserfreien Lösungsmitteln (Äther, Chloroform u. dgl.) mit starken Säuren Salze (V), von denen das Hydrochlorid in kristallisierter Form erhalten werden konnte; es liefert nur ein Monoacylderivat, aber kein Tritylderivat und enthält infolgedessen eine freie, sekundäre Hydroxylgruppe; sein IR-Spektrum¹⁰⁾ (in KBr) weist eine Bande im Bereich 1638/cm auf und bestätigt somit das Vorhandensein einer C=N-Doppelbindung⁸⁾ bzw. eines Oxazolinringes; bei der Einwirkung von 0.0005 *n* HCl in absol. Methanol geht VII in das Acetonglucosaminid IX über, das weiterhin durch 0.001 *n* wäbr. HCl in das acetonfreie Glucosaminid X verwandelt wird. X verbraucht bei der Perjodat-spaltung nur ein Mol. Natriumperjodat und gibt dabei ein Mol. Formaldehyd, der in Form seines Dimedonderivates in fast quantitat. Ausb. isoliert werden kann. Schließlich wird das Glucosaminid X, gemäß seiner Struktur als Furanosid, viel rascher hydrolysiert (Abbild.) als die entsprechenden α - und β -Pyranoside. Somit ist die Richtigkeit der Formeln V–X einwandfrei bewiesen. In Übereinstimmung mit den sonstigen Erfahrungen in der Zuckerchemie geht das Furanosid X unter Einwirkung von 0.1 *n* methanol. HCl in das entsprechende β -Pyranosid VIII über, das auch direkt aus dem Oxazolin VII mit 0.1 *n* HCl in Methanol erhältlich ist.

⁷⁾ T. WHITE, J. chem. Soc. [London] 1938, 1498; F. MICHEEL, F. VAN DE KAMP und H. WULFF, Chem. Ber. 88, 2011 [1955]; F. MICHEEL und W. LENGSELD, ebenda 89, 1246 [1956]; Y. INOUE, K. ONODERA, S. KITAOKA und H. OCHIAI, J. Amer. chem. Soc. 79, 4218 [1957].

⁸⁾ Chem. Ber. 90, 521 [1957].

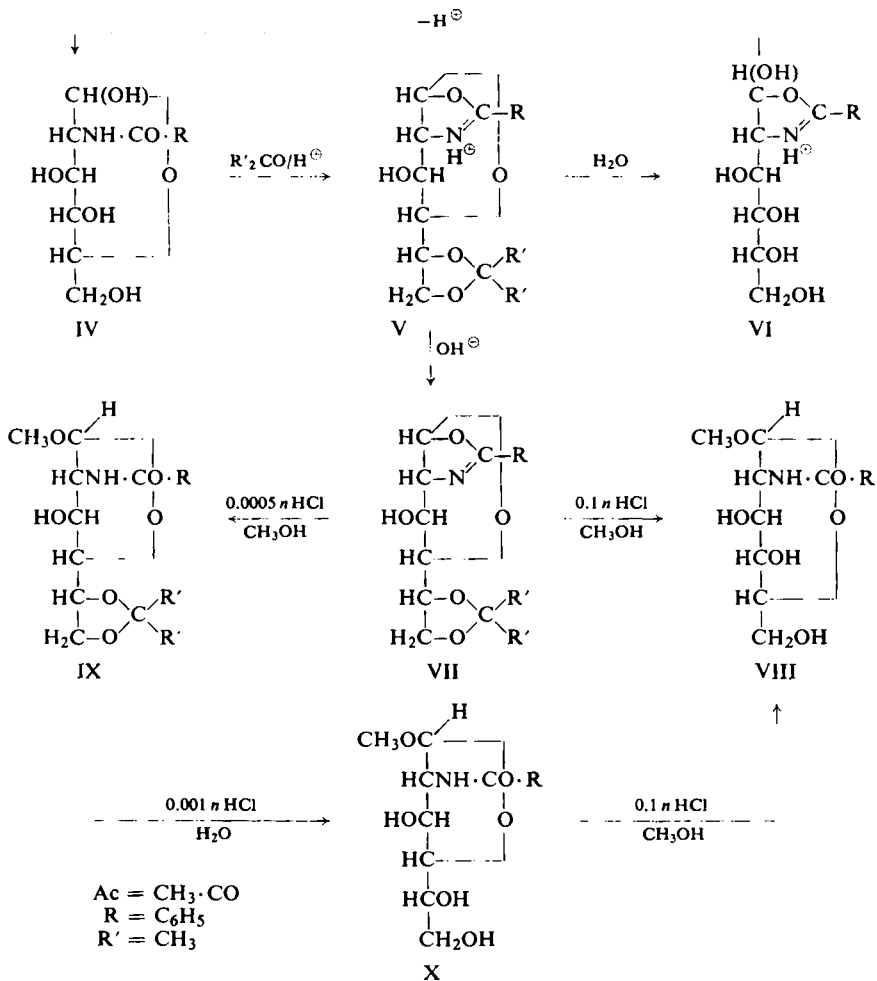
⁹⁾ F. MICHEEL und H. KÖCHLING, Chem. Ber. 90, 1597 [1957].

¹⁰⁾ Die Messungen wurden von „RESEARCH LABORATORIES“ SAMUEL P. SADTLER AND SON INC., Philadelphia, Pa, USA, ausgeführt, wofür wir bestens danken.



Abbild. 1

Hydrolyse von 2-Desoxy-2-benzamino-methyl- α -D-glucopyranosid¹¹⁾ (A), 2-Desoxy-2-benzamino-methyl- β -D-glucopyranosid (VIII, B) und 2-Desoxy-2-benzamino-methyl- β -D-glucofuranosid (X, C); der Versuchsansatz in 50 ccm 0,08 n HCl enthält 0,001 Mol Glucosid; $t = 100^\circ$; der Verlauf der Hydrolyse^{11a)} wurde jodometrisch verfolgt

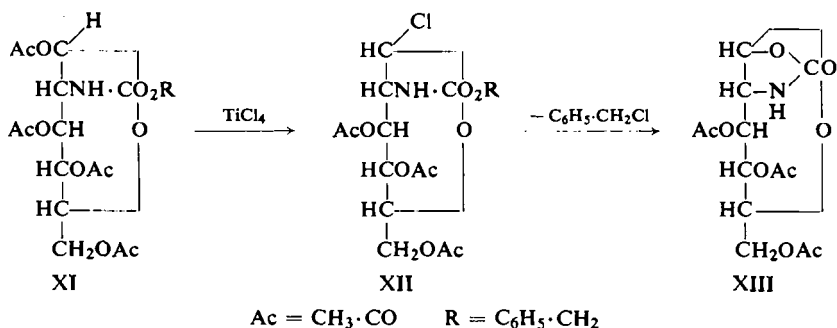


¹¹⁾ A. NEUBERGER, J. chem. Soc. [London] 1941, 47.

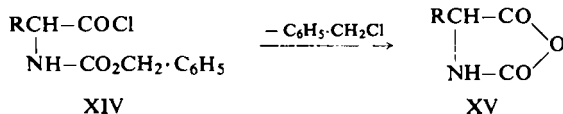
^{11a)} Vgl. hierzu die Resultate der Hydrolyse von α - und β -Methyl-2-desoxy-2-acetaminoglucopyranosiden, A. B. FOSTER, D. HORTON und M. STACEY, J. chem. Soc. [London] 1957, 81.

Die beiden Oxazoline I und VII weisen in chemischer Hinsicht einen bemerkenswerten Unterschied auf. Während das Oxazolin I in wasserhaltigen Lösungsmitteln in Gegenwart von 1 Äquiv. starker Säure (z. B. in Form seines Hydrobromids) unter Wasseraufnahme in das 1-*O*-Benzoylderivat II übergeht, wird unser Oxazolin VII unter ähnlichen Bedingungen einfach zum *N*-Benzoyl-glucosamin (IV) zurückverwandelt. Das Ausbleiben einer $N \rightarrow O$ -Acylwanderung über das Oxazolin VII ist wohl so zu erklären, daß unter dem herrschenden p_H (ca. 2) die 1,4-Sauerstoffbrücke erwartungsgemäß sehr schnell gesprengt wird; das so entstandene halbacetalartige Zwischenprodukt VI lagert sich sofort zu dem stabilen *N*-Benzoyl-glucosamin (IV) um. Dabei wird infolge der stark sauren Reaktion auch der Acetonrest abgespalten.

Ein anderes Oxazolonderivat entsteht, wie wir gefunden haben, wenn man *O*-Tetraacetyl-*N*-carbobenzoxy-*D*-glucosamin (XI) mit $TiCl_4$ oder mit $AlCl_3/PCl_5$ in der Wärme behandelt. Statt des zu erwartenden 1-Chlorderivates XII, erhält man das Oxazon XIII. Anscheinend ist das primär gebildete XII unbeständig und geht unter Abgabe von Benzylchlorid in XIII über.



Diese Reaktion erinnert an das ähnliche Verhalten der *N*-Carbobenzoxy-aminosäure-chloride (**XIV**), die schon beim kurzen Stehenlassen, rascher bei gelindem Erwärmen, in *N*-Carboxy-aminosäureanhydride (**XV**) übergehen¹²⁾.



¹²⁾ M. BERGMANN und L. ZERVAS, Ber. dtsh. chem. Ges. 65, 1192 [1932].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Zur Analyse werden die Substanzen i. Hochvak. über Diphosphorpentoxyd bei 78° getrocknet. Einige C-, H-, Cl- und N-Bestimmungen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium der CIBA AG., Basel (Leiter Dr. H. GYSEL), ausgeführt, wofür wir bestens danken.

2-Desoxy-2-benzamino-D-glucose (IV): Der Lösung von 21.5 g (0.1 Mol) *D-Glucosaminhydrochlorid* in 90 ccm Wasser werden erst 30 g Kaliumhydrogencarbonat und anschließend unter stetigem Rühren bei Raumtemperatur tropfenweise während 30 Min. im ganzen 13.5 ccm (etwa 10 % Überschuß) *Benzoylchlorid* zugesetzt. Die Mischung wird noch eine Stde. bei Raumtemperatur gerührt. Der nach 12stdg. Aufbewahren im Eisschrank filtrierte und mit wenig kaltem Wasser gewaschene Niederschlag wird aus Alkohol umkristallisiert. Ausb. 17 g (60 % d. Th.); Schmp. 198–200° (Lit.¹³⁾: 196–200°). Bei der üblichen Oxydation mit Natriumhypoiodit verbrauchten 0.043 g Substanz 3.15 ccm (ber. 3.07 ccm) 0.1 *n* Jod.

2-Phenyl-4.5-[5.6-isopropyliden-D-glucofurano]-Δ²-oxazolin (VII): In 450 ccm wasserfreiem *Aceton* werden erst etwa 10 g trockener Chlorwasserstoff eingeleitet und dann 14.1 g (0.05 Mol) *IV* zugegeben. Man schüttelt bis zur Auflösung von *IV* und beläßt anschließend 24 Stdn. bei Raumtemperatur. Nach Entfernung von Chlorwasserstoff mit Silbercarbonat oder durch Zusatz von konz. Natronlauge wird das Filtrat von den Silber- bzw. Natriumsalzen zur Trockne verdampft, der Rückstand in Äthylacetat aufgenommen und die Lösung kurz über wenig Kaliumcarbonat getrocknet. Bei langsamem Zugeben von Petroläther scheidet sich *VII* krist. ab. Ausb. 9.4 g (61 % d. Th.), Schmp. 157–159° und nach dem Umkristallisieren aus Äthylacetat/Petroläther oder Aceton/Wasser 159–160°. Die Substanz reduziert Fehlingsche Lösung nicht. $[\alpha]_D$: +4.4° (*c* = 2, in Chlf.).

C₁₆H₁₉NO₅ (305.3) Ber. C 62.95 H 6.27 N 4.60 Gef. C 62.82 H 6.42 N 4.55

Bei 2stdg. Erwärmen einer Lösung äquimolekularer Mengen *VII* und Tritylchlorid in trockenem Pyridin auf 100° erhält man nach der üblichen Aufarbeitung mit Eiswasser kein Tritylderivat von *VII*, sondern Triphenylcarbinol (Schmp. 161°) in fast quantitat. Ausb.

Acetylderivat: Die Lösung von 0.6 g *VII* in 2 ccm Pyridin/Acetanhydrid (1:1) wird 12 Stdn. stehengelassen und dann mit Eiswasser behandelt. Das abgeschiedene Monoacetylderivat wird aus Alkohol umkristallisiert; Ausb. fast quantitat., Prismen, Schmp. 135–136°, $[\alpha]_D$: –16.3° (*c* = 3.6, in Chlf.).

C₁₈H₂₁NO₆ (347.3) Ber. C 62.22 H 6.11 N 4.03 Gef. C 62.35 H 6.24 N 4.02

p-Toluolsulfonylderivat: Schmp. 132°, $[\alpha]_D$: –35.3° (*c* = 2.0, in Chlf.). Die Substanz reagiert bei 100° nicht mit NaJ in Acetonlösung.

Hydrochlorid (entspr. V): Der Lösung von *VII* in trockenem Äther wird trockener, mit Chlorwasserstoff gesättigter Äther zugefügt. Der krist. Niederschlag wird wiederholt mit trockenem Äther gewaschen und im Exsikkator über Diphosphorpentoxyd aufbewahrt. Ausb. fast quantitat. Schmp. 125–128° (Zers., nach vorherigem Sintern). Bei der Einwirkung von Alkalien wird *VII* zurückgebildet.

C₁₆H₁₉NO₅·HCl (341.8) Ber. Cl 10.37 Gef. Cl 10.04

Rückumwandlung des Hydrochlorids V zu N-Benzoyl-glucosamin (IV): Beim Lösen von *V* in der 10fachen Menge Aceton/Wasser (9:1) scheidet sich nach einiger Zeit *IV* in fast quantitat. Ausb. aus. Schmp. und Misch-Schmp. 198–200°.

2-Desoxy-2-benzamino-5.6-isopropyliden-methyl-β-D-glucofuranosid (IX): Die Lösung von 0.6 g (0.002 Mol) *VII* in 40 ccm 0.0005 *n* HCl in absol. *Methanol* wird über Nacht bei Raum-

¹³⁾ M. BERGMANN und L. ZERVAS, Ber. dtsh. chem. Ges. 64, 975 [1931].

temperatur stehengelassen, dann mittels Silbercarbonats von Chlorwasserstoff befreit und das Filtrat zur Trockne verdampft. Beim Lösen des Rückstandes in Äthylacetat und vorsichtigem Zugeben von Petroläther fällt IX in einer Ausb. von 0.53 g (80 % d. Th.) aus. Schmp. 132–133° bzw. 133–134° nach dem Umkristallisieren aus Äthylacetat/Petroläther. Nach kurzem Stehenlassen mit n H₂SO₄ gibt die Substanz eine starke Jodoformreaktion. $[\alpha]_D$: -7.3° ($c = 1.5$, in CH₃OH).

C₁₇H₂₃NO₆ (337.4) Ber. C 60.52 H 6.88 N 4.15 Gef. C 60.63 H 7.02 N 4.23

2-Desoxy-2-benzamino-methyl-β-D-glucofuranosid (X): Die Suspension von 0.6 g (0.002 Mol) IX in 100 ccm 0.001 n HCl schüttelt man bis zur Auflösung von IX und beläßt die Lösung anschließend 4–5 Tage bei Raumtemperatur. Nach Entfernung der Salzsäure mit Silbercarbonat wird das Filtrat zur Trockne verdampft und der krist. Rückstand aus siedendem Äthylacetat umkristallisiert. Ausb. 0.38 g (70 % d. Th.). Schmp. 146–148°. $[\alpha]_D$: -24.1° ($c = 1$, in CH₃OH).

C₁₄H₁₉NO₆ (297.3) Ber. C 56.54 H 6.45 N 4.71 Gef. C 56.62 H 6.61 N 4.84

Oxydation mit Perjodsäure: 89 mg (0.0003 Mol) X verbrauchten 3.2 ccm (ber. 3 ccm) 0.1 m NaJO₄ (Dauer der Oxydation 60 Min.). Bei der Aufarbeitung eines solchen Oxydationsansatzes nach R. E. REEVES¹⁴⁾ wurden 85.8 mg (0.00029 Mol) Dimedonderivat des Form-aldehyds erhalten; Schmp. 186° (Lit.¹⁵⁾; 189°).

2-Desoxy-2-benzamino-methyl-β-D-glucofuranosid (VIII): Die Lösung von 1.5 g (0.005 Mol) X in 50 ccm 0.1 n HCl in absol. Methanol wird nach 5–6 stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur durch Silbercarbonat von Chlorwasserstoff befreit und das Filtrat zur Trockne verdampft. Der krist. Rückstand wird aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Ausb. 1.4 g (95 % d. Th.) VIII, Schmp. 220–222°, $[\alpha]_D$: -19.5° ($c = 2$, in Wasser).

C₁₄H₁₉NO₆ (297.3) Ber. N 4.71 Gef. N 4.63

Zu derselben Verbindung VIII, und zwar mit quantitativer Ausbeute, gelangt man, wenn man von VII, IX und V ausgeht und im übrigen wie oben verfährt.

O-Triacetylderivat von VIII: 0.6 g (0.002 Mol) VIII wird in einer Mischung von 0.6 ccm Acetanhydrid und 1.5 ccm Pyridin gelöst. Nach 24 Stdn. wird Eiswasser zugegeben und der krist. Niederschlag aus Alkohol umkristallisiert. Ausb. 0.62 g (72 % d. Th.); Schmp. 222°; $[\alpha]_D$: $+24.7^\circ$ ($c = 2$, in Chlf.) (Lit.⁸⁾; Schmp. 222°, $[\alpha]_D$: $+29.6^\circ$, in Chlf.).

C₂₀H₂₅NO₉ (423.4) Ber. C 56.73 H 5.95 N 3.31 Gef. C 56.84 H 6.12 N 3.34

4,5-[3.4.6-O-Triacetyl-D-glucofuranosyl]-oxazon-(2) (XIII): Zu der Lösung von 2.4 g (0.005 Mol) β-Tetraacetyl-N-carbobenzoxy-D-glucosamin¹⁶⁾ in 50 ccm trockenem Chloroform werden 0.7 g AlCl₃ und 1.1 g PCl₅ zugegeben und das Ganze auf dem Wasserbad 1 Stde. rückfließend gekocht. Anschließend wird die Lösung dreimal mit Eiswasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, zur Trockne verdampft und der Rückstand aus Äthylacetat umkristallisiert. Ausb. 0.65 g (40 % d. Th.) XIII, Schmp. 174–175°. Eine etwas höhere Ausb. (45–50 % d. Th.) erhält man, wenn man statt AlCl₃/PCl₅ 0.26 ccm TiCl₄ zusetzt, 3 Stdn. rückfließend kocht und sonst wie oben verfährt. $[\alpha]_D$: $+50.3^\circ$ ($c = 2$, in Chlf.).

C₁₃H₁₇NO₉ (331.3) Ber. C 47.11 H 5.18 N 4.23 Gef. C 47.03 H 5.24 N 4.02

Beim Behandeln von XIII mit verd. Schwefelsäure bei Raumtemperatur entwickelt sich CO₂; ebenso entsteht beim Behandeln mit verd. Bariumhydroxydlösung in der Kälte BaCO₃.

¹⁴⁾ J. Amer. chem. Soc. **63**, 1476 [1941].

¹⁵⁾ D. VORLÄNDER, Z. analyt. Chem. **77**, 241 [1929].

¹⁶⁾ A. NEUBERGER und R. P. RIVERS, J. chem. Soc. [London] 1939, 122.