

WOLFGANG MEYER ZU RECKENDORF und WILLIAM A. BONNER

Überführung von D-Glucosamin in ein Oxazolin-Derivat des D-Allosamins

Aus dem Department of Chemistry, Stanford University, Stanford, Calif., USA

(Eingegangen am 8. Februar 1962)

Bei der Umsetzung des Mesylats I mit Alkali erfolgt Ringschluß zum Oxazolin-Derivat II. Die Konstitution II wird durch Öffnung des Oxazolinringes bewiesen, die zu Derivaten des D-Allosamins führt. Auf die stereochemische Bedeutung des Ringschlusses wird näher eingegangen.

Oxazoline¹⁾ wurden bei der Umsetzung von *trans*- α -Sulfonyloxy-*N*-acyl-aminozuckern mit Basen bereits mehrfach als Zwischenprodukte angenommen²⁾, jedoch trat unter den angewandten Bedingungen stets Hydrolyse zu *cis*- α -Hydroxy-acylaminen ein. Hinzu kommt, daß diese Versuche mit *N*-Acetylverbindungen durchgeführt wurden. *N*-Benzoylverbindungen, wie wir sie jetzt verwandten, sind für die Isolierung von Oxazolinen geeigneter, da die Phenylgruppe einen stabilisierenden Einfluß auf das Ringsystem ausübt. Da Oxazoline wertvolle Ausgangssubstanzen für weitere Synthesen sein können, unternahmen wir Versuche zur Isolierung eines derartigen Zwischenproduktes.

In unserer Mitteilung über Derivate des 3,6-Anhydro-D-glucosamins³⁾ nahmen wir an, daß der Bildung der Sauerstoffbrücke die Schließung eines Oxazolinringes und darauffolgende Öffnung durch Angriff des C-6-Sauerstoffanions vorausgehen. Alkali-stabile Blockierung der C-6-Hydroxylgruppe sollte demnach die Öffnung des Oxazolinringes verhindern können. Als geeignetes Ausgangsmaterial dafür erwies sich das bereits von uns beschriebene³⁾ und leicht zugängliche 3-Mesyl-4,6-benzal-*N*-benzoylmethyl- β -D-glucosaminid (I). Es lieferte mit Natriumäthylat in absol. Äthanol bereits nach 15 Min. langem Erhitzen das Oxazolin II in guter Ausbeute. Dem Rohprodukt beigemengtes Ausgangsmaterial ließ sich infolge seiner außerordentlich geringen Löslichkeit in Äther leicht abtrennen. Längeres Erhitzen mußte vermieden werden, da dann Alkohololyse unter Bildung von Äthylbenzoat eintrat.

Das IR-Spektrum von II zeigt die für Oxazoline charakteristische scharfe Absorptionsbande bei 1656/cm (6.04 μ). Dem Bildungsmechanismus (s. u.) zufolge muß II die Konfiguration eines D-Allosamin-Derivates besitzen. Die eingetretene Inversion an C-3 und damit die Konfiguration des Oxazolins wurden durch Ringöffnung und Vergleich der erhaltenen Verbindungen mit entsprechenden Derivaten des D-Glucosamins bewiesen. Zehn Min. langes Erhitzen des leicht darstellbaren Oxazolin-hydro-

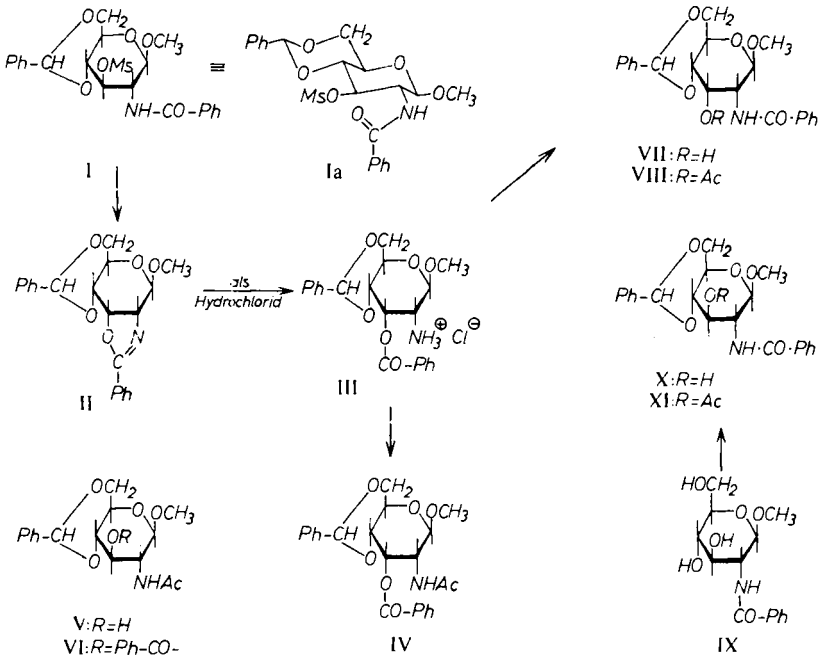
¹⁾ Mit dem C-1-Atom von Aldosen verknüpfte Oxazoline werden hier nicht berücksichtigt, da ihre Reaktionsfähigkeit durch das anomere C-Atom grundsätzlich verändert ist.

²⁾ B. R. BAKER und R. E. SCHAUB, *J. org. Chemistry* **19**, 646 [1954]; *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 5900 [1955].

³⁾ W. MEYER ZU RECKENDORF und W. A. BONNER, *Chem. Ber.* **95**, 996 [1962].

chlorides in äthanolischer Lösung⁴⁾ genügte bereits zur Hydrolyse des Oxazolinringes unter Bildung des 3-O-Benzoyl-4.6-benzal-methyl- β -D-allosaminid-hydrochlorides (III). Da gleichzeitig eine geringfügige Hydrolyse der Benzalgruppe eintrat, verzichteten wir auf eine Reinigung und Charakterisierung des Rohproduktes. Seine Acetylierung ergab das leicht rein erhältliche *N*-Acetylderivat IV und führte damit in die Reihe der vielfach dargestellten *N*-Acetyl-Aminosucker. Zum Vergleich stellten wir die bezüglich C-3 epimere D-Glucosamin-Verbindung VI durch Benzoyleierung von V⁵⁾ dar. IV und VI waren nicht identisch. Zum weiteren Vergleich mit einer entsprechenden Glucosaminverbindung wurde III mit Ammoniak in Methanol in das *N*-Benzoylderivat VII übergeführt. Das analoge D-Glucosaminderivat X war leicht aus dem bekannten IX⁶⁾ durch Benzyldierung erhältlich. VII und X erwiesen sich als verschieden. Acetylierung von VII und X ergab die Acetate VIII und XI, die wir für anschließende Arbeiten benötigen.

Wir zogen diese Art des Konfigurationsbeweises durch Ausschluß vor, da bis jetzt nur Derivate des Methyl- α -D-allosaminids beschrieben wurden⁷⁾ und ein direkter Vergleich mit unseren β -Verbindungen nicht möglich war. Völlige Hydrolyse zu D-Allosamin selbst⁸⁾ hielten wir für unzweckmäßig. Da die Inversion nur an C-3 eingetreten



4) K. PFISTER, C. A. ROBINSON, A. C. SHABICA und M. TISHLER, J. Amer. chem. Soc. **71**, 1101 [1949].

5) W. ROTH und W. PIGMAN, J. Amer. chem. Soc. **82**, 4608 [1960].

6) S. KONSTAS, I. PHOTAKI und L. ZERVAS, Chem. Ber. **92**, 1288 [1959].

7) R. W. JEANLOZ, J. Amer. chem. Soc. **79**, 2591 [1957].

8) R. KUHN und H. FISCHER, Liebigs Ann. Chem. **617**, 88 [1958]; R. KUHN und J. C. JOCHIMS, ebenda **641**, 143 [1961].

sein kann, muß es sich bei unseren Verbindungen demnach um Derivate des β -D-Alloamins handeln.

Die leichte Überführbarkeit von I in das Oxazolin II hat nicht nur präparativen Wert, sondern ist auch für konformationsanalytische Betrachtungen von Interesse und steht in Einklang mit den Befunden anderer Autoren⁹⁾. Die Bildung von Oxazolin-Derivaten aus *cis*- und *trans*- α -Benzamino-cyclohexylestern ist bereits mehrfach untersucht worden¹¹⁾ und stellt ein ausgezeichnetes Beispiel für Nachbargruppenreaktionen dar¹²⁾. Es blieb dabei jedoch ungeklärt, ob die reagierenden Substituenten sich vor dem Ringschluß in diaxialer Lage befinden, d. h. ob das Molekül aus der zweifellos begünstigten Sesselform mit diäquatorialen Substituenten in eine Konformation umklappt, die die Substituenten in der für den Reaktionsablauf erforderlichen diaxialen, koplanaren Anordnung besitzt. Dabei kann es sich entweder um die diaxiale Sessel- oder eine Wannenform handeln. Vor kurzem versuchte SICHER¹³⁾, diese Frage durch Verwendung der tert.-Butylgruppe als „Anker“ in der 4-Stellung¹⁴⁾ zu klären, der bei geeigneter Anordnung das Umklappen der die reagierenden Substituenten tragenden Kohlenstoffatome in die diaxiale Sesselform verhindert. SICHER und Mitarbb. kamen dabei zu dem Schluß, daß die Reaktion über eine windschiefe (skew) Wannenform verlaufen muß.

Der oben beschriebene Oxazolin-Ringschluß an einem Zweiringsystem unterstützt diese Befunde, da in diesem Fall ebenfalls ein Umklappen in die diaxiale Sesselkonformation unmöglich ist. Wie das Formelbild Ia zeigt, trägt das von uns als Ausgangsmaterial benutzte Mesylat die reagierenden Substituenten an C-2 und C-3 in der erwünschten *trans*-diäquatorialen Lage. Die Benzalgruppierung an C-4 und C-6 macht ein Umklappen in die *trans*-diaxiale Sesselform unmöglich. Der leicht erfolgende Ringschluß legt nun die Annahme nahe, daß I trotzdem leicht in eine Konformation mit koplanaren Substituenten übergehen kann, bei der es sich wahrscheinlich um eine schiefe Wannenform handelt. Der Tetrahydropyran- wie auch der Cyclohexanring sind demnach wesentlich flexibler, als zu erwarten war.

Die Autoren danken dem U. S. ARMY MEDICAL RESEARCH AND DEVELOPMENT COMMAND (Contract No. DA-49-193-MD-2070) für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE¹⁵⁾

1'-Methyl-4'.6'-benzal-2-phenyl- β -D-allopyrano-[2'.3':4.5]- Δ^2 -oxazolin (II): 1.7 g Mesylat I werden in 300 ccm absol. Äthanol mit 56 ccm 0.1 n äthanol. Natriumäthylat-Lösung $1/2$ Stde. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Anschließend wird mit Eiswasser gekühlt, durch Celite

⁹⁾ Der von uns beschriebene¹⁰⁾ analoge Thiazolin-Ringschluß wird durch die größere Nucleophilität des Schwefels sehr erleichtert und kann nicht mit der Bildung eines Oxazolins verglichen werden.

¹⁰⁾ W. MEYER ZU RECKENDORF und W. A. BONNER, Proc. chem. Soc. [London] 1961, 429.

¹¹⁾ S. Z. B. W. S. JOHNSON und E. N. SCHUBERT, J. Amer. chem. Soc. 72, 2187 [1950].

¹²⁾ S. WINSTEIN und R. BOSCHAN, J. Amer. chem. Soc. 72, 4669 [1950].

¹³⁾ J. SICHER, M. TICHÝ, F. ŠIPOŠ und M. PÁNKOVÁ, Proc. chem. Soc. [London] 1960, 384; Collect. czechoslov. chem. Commun. 26, 2418 [1961].

¹⁴⁾ S. WINSTEIN und N. J. HOLNESS, J. Amer. chem. Soc. 77, 5562 [1955].

¹⁵⁾ Alle Schmp. sind korrigiert.

filtriert, die Lösung i. Vak. eingedampft und zum Rückstand Wasser gegeben. Das Produkt kristallisiert aus, wird abfiltriert, getrocknet, in Äther gelöst und die filtrierte Ätherlösung eingedampft. Der krist. Rückstand ergibt aus Äthanol 700 mg (52%) farblose Nadeln. Die Ausbeute kann durch Aufarbeiten der Mutterlauge verbessert werden. Schmp. 131–133°, $[\alpha]_D^{25}$: +92.1° ($c = 2.02$; in Chlf.).

$C_{21}H_{21}NO_5$ (367.4) Ber. C 68.65 H 5.76 N 3.81 Gef. C 68.82 H 5.79 N 3.90

Das *Hydrochlorid* erhält man beim Versetzen einer äther. Lösung von II mit der äquiv. Menge äthanol. Salzsäure in quantitat. Ausb. Schmp. 186–187° (Zers.), $[\alpha]_D^{25}$: +63.4° ($c = 1.8$; in Dimethylsulfoxyd (DMSO)).

$C_{21}H_{21}NO_5 \cdot HCl$ (403.9) Ber. C 62.50 H 5.49 N 3.47 Cl 8.80
Gef. C 62.42 H 5.55 N 3.38 Cl 8.90

3-Benzoyl-4.6-benzal-methyl-β-D-allosaminid-hydrochlorid (III): 360 mg des *Oxazolin-hydrochlorides* (entspr. II) werden in 12 ccm Äthanol 10 Min. zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wird die Lösung i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit Äther zur Kristallisation gebracht. Das Produkt wurde nur durch sein IR-Spektrum charakterisiert und roh weiter verarbeitet.

3-Benzoyl-4.6-benzal-N-acetyl-methyl-β-D-allosaminid (IV): 200 mg rohes III werden mit je 1 ccm *Acetanhydrid* und Pyridin über Nacht bei Raumtemp. acetyliert. Bei Zugabe von Wasser kristallisiert das Produkt fast rein aus. Ausb. 200 mg (quantitat.), Schmp. 247–248° (aus Äthanol), $[\alpha]_D^{25}$: –96.6° ($c = 1.16$; in Chlf.).

$C_{23}H_{25}NO_7$ (427.4) Ber. C 64.62 H 5.90 N 3.28 Gef. C 64.61 H 6.06 N 3.40

3-Benzoyl-4.6-benzal-N-acetyl-methyl-β-D-glucosaminid (VI): 500 mg *4.6-Benzal-N-acetyl-methyl-β-D-glucosaminid* (V) ergeben bei der Benzoylierung mit 500 mg *Benzoylchlorid* in 5 ccm Pyridin (3 Stdn. bei Raumtemp.) 600 mg (91%) Produkt. Schmp. 288–289° (aus Äthanol), $[\alpha]_D^{25}$: –90.1° ($c = 0.88$; in Chlf.).

$C_{23}H_{25}NO_7$ (427.4) Ber. C 64.62 H 5.90 N 3.28 Gef. C 64.47 H 5.84 N 3.52

4.6-Benzal-N-benzoyl-methyl-β-D-allosaminid (VII): 700 mg rohes III werden mit 40 ccm mit Ammoniak gesättigtem Methanol eine Stde. bei Raumtemp. aufbewahrt, die Lösung i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 310 mg (49%), Schmp. 210–211° (Zers.), $[\alpha]_D^{25}$: –55.9° ($c = 1.02$; in DMSO).

$C_{21}H_{23}NO_6$ (385.4) Ber. C 65.44 H 6.02 N 3.63 Gef. C 65.31 H 6.20 N 3.35

Das *Acetat VIII* erhält man in quantitat. Ausb. durch Acetylierung von VII mit *Acetanhydrid* in Pyridin. Schmp. 225–226° (aus Äthylacetat/Petroläther), $[\alpha]_D^{25}$: –73.6° ($c = 0.37$; in Chlf.).

$C_{23}H_{25}NO_7$ (427.4) Ber. C 64.62 H 5.90 N 3.28 Gef. C 64.51 H 6.16 N 3.55

4.6-Benzal-N-benzoyl-methyl-β-D-glucosaminid (X): 5 g *N-Benzoyl-methyl-β-D-glucosaminid* (IX) werden mit 2.5 g wasserfreiem Zinkchlorid und 15 ccm reinem *Benzaldehyd* über Nacht bei Raumtemp. gerührt und ergeben nach der üblichen Aufarbeitung 5.3 g (82%) Produkt. Schmp. 287–288° (aus Äthanol), $[\alpha]_D^{25}$: –40.8° ($c = 2.06$; in DMSO).

$C_{21}H_{23}NO_6$ (385.4) Ber. C 65.44 H 6.02 N 3.63 Gef. C 65.74 H 5.94 N 3.65

Das *Acetat XI* erhält man aus X in quantitat. Ausb. durch Acetylierung mit *Acetanhydrid* in Pyridin. Schmp. 324–325° (aus Äthanol), $[\alpha]_D^{25}$: –21.8° ($c = 0.96$; in DMSO).

$C_{23}H_{25}NO_7$ (427.4) Ber. C 64.62 H 5.90 N 3.28 Gef. C 64.59 H 5.68 N 3.20