

Hans Paulsen und Claus-Peter Herold

Carboxoniumverbindungen in der Kohlenhydratchemie, XV^{1,2)}

Acyloxonium-Umlagerungen von Amino-Zuckern

Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Hamburg

(Eingegangen am 28. Dezember 1970)

Pyrano-oxazolinium-Ionen und Pyrano-dihydrooxazinium-Ionen sind erheblich stabiler als Pyrano-acetoxonium-Ionen. Man kann diesen Effekt ausnutzen, um Acyloxonium-Ionen-Gleichgewichte so zu verschieben, daß nur ein Ion bevorzugt vorliegt. Nach diesem Verfahren sind aus 3-Amino-3-desoxy-D-glucose-Derivaten das 2.3-Oxazolino-Derivat **7** der 3-Amino-3-desoxy-D-mannose und aus 6-Amino-6-desoxy-D-glucose-Derivaten das 5.6-Dihydro-oxazino-Derivat **21** der 6-Amino-6-desoxy-D-idose darstellbar.

Carboxonium Compounds in Carbohydrate Chemistry, XV^{1,2)}

Acyloxonium Rearrangements of Amino Sugars

Pyrano-oxazolinium ions and pyrano-dihydrooxazinium ions are much more stable than pyrano-acetoxonium ions. This effect is useful for shifting acyloxonium ion equilibria in the way that one ion is favoured. By this method there can be obtained the 2.3-oxazolino derivative **7** of 3-amino-3-deoxy-D-mannose starting from 3-amino-3-deoxy-D-glucose derivatives and the 5.6-dihydrooxazino derivative **21** of 6-amino-6-deoxy-D-idose from 6-amino-6-deoxy-D-glucose derivatives.

Die bisherigen Untersuchungen über Acyloxonium-Umlagerungen von Monosacchariden hatten gezeigt, daß diese Umlagerungen in der Regel schnell zu einem Gleichgewichtsgemisch der beteiligten Kationen führen^{3,4)}. Die Stabilität der einzelnen cyclischen Ionen variiert beträchtlich, sie ist jedoch nicht so unterschiedlich, daß das Gleichgewicht völlig auf Seiten eines Ions liegt. In den meisten Fällen sind alle beteiligten Ionen in deutlich bestimmbar Mengen vorhanden, so daß man beim Ausfällen der Acyloxonium-Salze ein Gemisch der isomeren Zucker erhält^{3,4)}. Hierdurch wird die Methode in ihrer präparativen Anwendbarkeit eingeengt, da eine Isolierung der reinen umgelagerten Monosaccharide nur dann möglich ist, wenn das Acyloxonium-Salz eines Isomeren aus dem Gleichgewicht auskristallisiert, wie bei der Darstellung von D-Idose aus D-Glucose⁵⁾, oder wenn das Isomerengemisch leicht zu trennen ist,

¹⁾ XIV. Mittel.: *H. Paulsen* und *H. Behre*, Chem. Ber. **104**, 1299 (1971), vorstehend.

²⁾ Übersicht: *H. Paulsen*, *H. Behre* und *C.-P. Herold*, Fortschr. chem. Forsch. **14**, 472 (1970).

³⁾ *H. Paulsen* und *C.-P. Herold*, Chem. Ber. **103**, 2450 (1970).

⁴⁾ *H. Paulsen*, *C.-P. Herold* und *F. Garrido Espinosa*, Chem. Ber. **103**, 2463 (1970).

⁵⁾ *H. Paulsen*, *W.-P. Trautwein*, *F. Garrido Espinosa* und *K. Heyns*, Chem. Ber. **100**, 2822 (1967).

z. B. bei der Gewinnung von D-Talose aus D-Galaktose⁶⁾. Wir versuchten daher, durch Einführung anderer Substituenten in das Zuckermolekül das Gleichgewicht der Acyloxonium-Ionen in dem Sinne zu beeinflussen, daß eines der beteiligten Ionen so stabilisiert wird, daß es stark bevorzugt in größter Menge vorliegt und damit die Isolierung dieses umgelagerten Zuckers leicht möglich wird. Für eine Dirigierung des Gleichgewichts im gewünschten Sinne erschien die Acylamino-Gruppe, deren gute Nachbargruppenaktivität bekannt ist⁷⁾, geeignet.

Acyloxonium-Umlagerung von 3-Amino-3-desoxy-D-glucose-Derivaten

Günstigstes Ausgangsmaterial zur Erprobung der Reaktion war die 3-Acetamino-1.2.4.6-tetra-O-acetyl-3-desoxy- β -D-glucopyranose (**1**)^{8,9)}. In Äthylenchlorid reagiert **1** bei 35° vollständig mit SbCl₅, wobei allerdings kein SbCl₆-Salz ausfällt. In Lösung liegt offenbar das Oxazolinium-Salz **5a** vor, denn nach Behandlung mit wäßriger NaHCO₃-Lösung läßt sich nur der Oxazolin-Zucker **7** mit *manno*-Konfiguration isolieren. Ein Derivat der 3-Amino-3-desoxy-D-glucose konnte nicht nachgewiesen werden. In der β -Acetyl-Verbindung **1** ist unter dem Einfluß von SbCl₅ die Ablösung der OAc-Gruppe am C-1 möglich, da eine Nachbargruppenunterstützung der OAc-Gruppe vom C-2 erfolgen kann, wobei primär das *gluco*-1.2-Acetoxonium-Ion **4** entsteht. Dieses lagert leicht in das *manno*-2.3-Oxazolinium-Ion **5** um. Eine weitere Nachbargruppenreaktion der OAc-Gruppe am C-4 unter Öffnung des Ringes von **5**, die sterisch durchaus möglich ist, tritt nicht ein, da die Amino-Gruppe am C-3 eine äußerst schlechte Austrittsgruppe darstellt. In dem Gleichgewicht **4** \rightleftharpoons **5** ist offenbar das Oxazolinium-Ion **5** erheblich stabiler als das Acetoxonium-Ion **4**, so daß in der Gleichgewichtslösung praktisch nur **5** vorliegt. Damit ist das Ziel der Dirigierung eines Acyloxonium-Gleichgewichtes erreicht.

Aus dem Pentaacetat **1** ist mit TiCl₄ die α -Chlor-Verbindung **2** zu erhalten. Mit SbCl₅ in Äthylenchlorid reagiert **2** sehr viel schneller als **1** (2–3 Std., 20°) unter Abspaltung eines Chlor-Anions zu **4**, das vollständig zu **5a** umlagert, so daß nach der Hydrolyse **7** isoliert wird. Mit AgBF₄ in CH₃NO₂ ergibt **2** gleichfalls in schneller Reaktion das Ion **4**, das anschließend in **5b** umlagert, denn als Hydrolysenprodukt wird wieder nur der Oxazolin-Zucker **7** gefunden. Auch mit BF₄[⊖] als Anion liegt das Gleichgewicht somit völlig auf Seiten von **5**.

Der Oxazolin-Zucker **7** stellt ein wertvolles Ausgangsmaterial dar, um selektiv partiell substituierte Derivate der 3-Amino-3-desoxy-D-mannose darzustellen. Mit Natriummethylat bei Raumtemperatur ist der freie Oxazolin-Zucker **9** zu erhalten. Die Spaltung des Oxazolin-Ringes unter Erhalt der Acetylgruppen gelingt, wenn man **7** in Äther mit HCl in das wenig stabile Hydrochlorid **5c** überführt, das mit Wasser/Äthanol zum Ammonium-Salz **3** gespalten wird. Die Benzoylierung von **3** liefert das gemischt acylierte Derivat **8**. Nachacetylierung von **3** ergibt 3-Acetamino-1.2.4.6-tetra-O-acetyl-3-desoxy- α -D-mannopyranose (**11**). Die von *Baer* und *Fischer*¹⁰⁾ auf

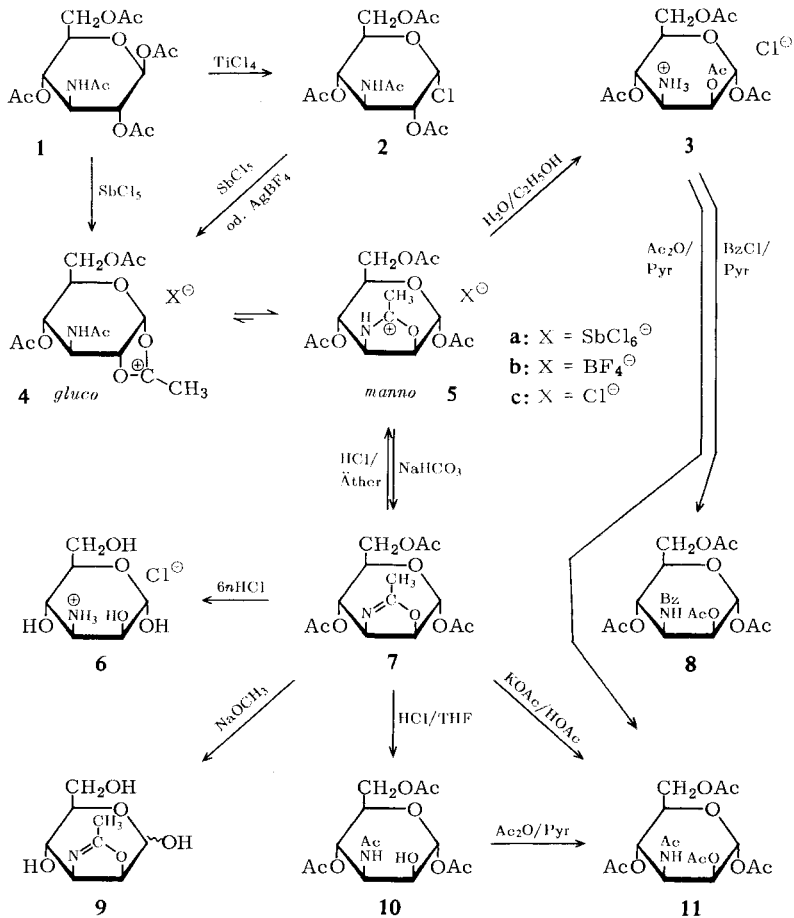
⁶⁾ H. Paulsen, F. Garrido Espinosa und W.-P. Trautwein, Chem. Ber. **101**, 186 (1968).

⁷⁾ L. Goodman, Advances Carbohydrate Chem. **22**, 109 (1967).

⁸⁾ M. J. Cron, O. B. Fardig, D. L. Johnson, H. Schütz, D. F. Whitehead, I. R. Hooper und R. U. Lemieux, J. Amer. chem. Soc. **80**, 4741 (1958).

⁹⁾ F. W. Lichtenhaler und H. P. Albrecht, Chem. Ber. **99**, 575 (1966).

¹⁰⁾ H. H. Baer und H. O. L. Fischer, J. Amer. chem. Soc. **82**, 3709 (1960).



Bz = COC₆H₅

anderen Wegen dargestellten Verbindungen 3-Acetamido-3-desoxy-β-D-mannopyranose und Methyl-3-amino-3-desoxy-α-D-mannopyranosid-hydrochlorid ergaben bei der Umsetzung mit Acetanhydrid/H₂SO₄ ein Pentaacetat, das mit **11** identisch war, wodurch die *manno*-Konfiguration von **7** gesichert ist. Die vollständige Hydrolyse von **7** mit 6*n* HCl liefert freie 3-Amino-3-desoxy-D-mannose als Hydrochlorid **6**¹⁰⁾.

Es wurde ferner geprüft, ob bei den Oxazolium-Verbindungen **5** „*trans*“-Öffnungen des Ringes unter Austritt des Sauerstoffes¹¹⁾ möglich sind, wie sie z. B. von Winstein¹²⁾ am Cyclohexansystem gefunden wurden. Aus **7** wird mit Kaliumacetat in siedendem Eisessig **11** erhalten. Es erfolgt offensichtlich *cis*-Öffnung zu einem intermediär auftretenden Orthoester-anhydrid. Die Reaktion von **7** in siedendem Tetrahydrofuran mit HCl^{13,14)} führt zum Tetraacetat **10**. Die Verbindung enthält

11) E. Fry, J. org. Chemistry **14**, 887 (1949); **15**, 438 (1959).

12) S. Winstein und R. Boschan, J. Amer. chem. Soc. **72**, 4669 (1959).

13) S. Gabriel und T. Heymann, Ber. dtsch. chem. Ges. **23**, 2493 (1890).

14) A. C. Richardson, J. chem. Soc. [London] **1964**, 5364.

nach dem NMR-Spektrum zwei äquatoriale und eine axiale *O*-Acetyl-Gruppe; sie wirkt nicht reduzierend und zeigt keine Mutarotation, woraus folgt, daß die OH-Gruppe an C-2 unsubstituiert ist. Mit Methanol/HCl wird aus **7** ebenfalls **10** gebildet. Hierbei dürfte unter *cis*-Öffnung zunächst ein Orthoester-amid entstehen, das zu **10** aufgespalten wird. Denkbar wäre auch eine Spaltung zu **3**, das bei der alkalischen Aufarbeitung unter Acylwanderung in **10** übergeht. Die *cis*-Öffnungsreaktionen von **5** sind somit sehr stark bevorzugt. In Benzol oder Äthylenchlorid tritt mit HCl oder HBr^{13, 14)} keine Reaktion ein.

Von Interesse ist ein Vergleich der NMR-Daten von **11** bzw. **8** mit **7**. Das Pentaacetat **11** liegt auf Grund der Kopplungskonstanten $J_{1,2}$ 1.8, $J_{2,3}$ 3.2, $J_{3,4}$ 10.8 und $J_{4,5}$ 9.8 Hz in CDCl₃ in der normalen Sesselform vor. Für den Oxazolin-Zucker **7** wurden $J_{1,2}$ 1.0 und $J_{2,3}$ 8.8 Hz in CDCl₃ ermittelt. Der große Wert für $J_{2,3}$ zeigt, daß 2-H und 3-H ecliptisch angeordnet sind und der Oxazolin-Ring eine nahezu planare Konformation einnimmt. Der Pyranose-Ring wird hierdurch zwangsläufig in eine Halbsessel-Konformation verdreht. Ähnliche Abweichungen von der Sesselkonformation wurden bei einem 2.3-Oxazolino-Derivat des Methyl-3-amino-3-desoxy- α -D-allopyranosids beobachtet¹⁵⁾.

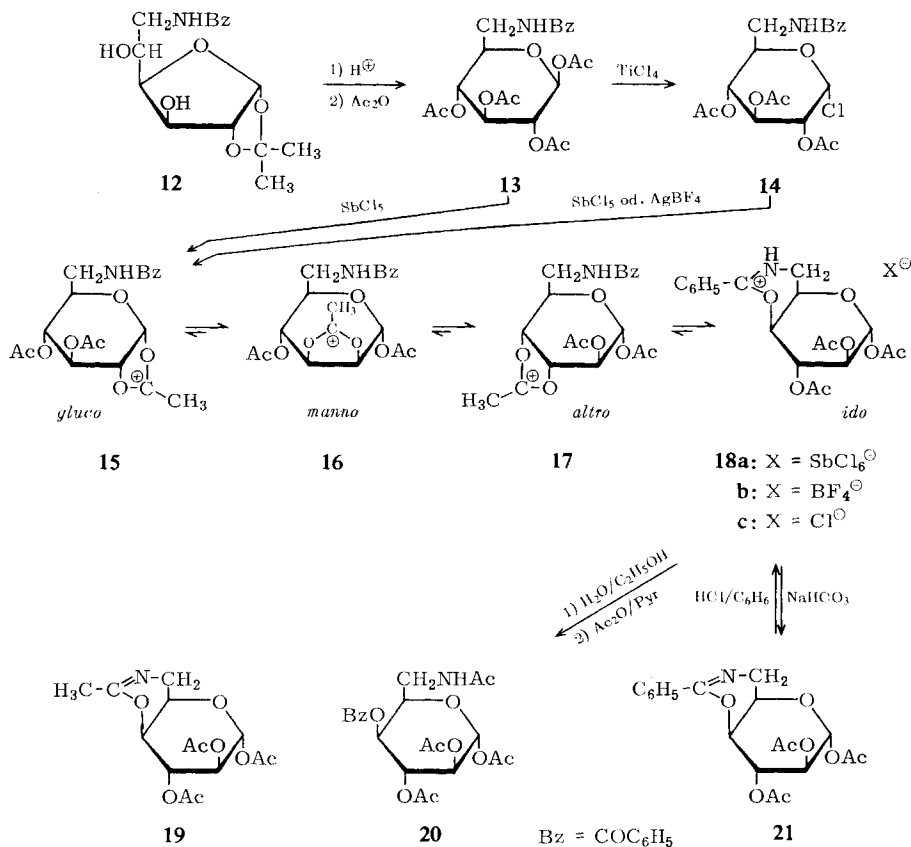
Acyloxonium-Umlagerung von 6-Amino-6-desoxy-D-glucose-Derivaten

Am günstigsten erwies sich für eine Acyloxonium-Umlagerungsreaktion in der 6-Amino-6-desoxy-D-glucose-Reihe die 1.2.3.4-Tetra-*O*-acetyl-6-benzamino-6-desoxy- β -D-glucopyranose (**13**). Diese ist über die Furanose **12** gut zugänglich. 6-Amino-6-desoxy-1.2-*O*-isopropyliden- α -D-glucofuranose¹⁶⁾ läßt sich zu **12** selektiv benzoylieren. Hydrolyse von **12** und anschließende Acetylierung des freien Zuckers ergibt **13**. Aus **13** ist mit TiCl₄ die α -Chlorverbindung **14** zu erhalten.

Das Acetat **13** und die Chlorverbindung **14** reagieren in Äthylenchlorid bei Raumtemperatur leicht mit SbCl₅, wobei nach einer Stunde ein SbCl₆-Salz auskristallisiert, das die Struktur eines Dihydrooxazinium-Salzes **18a** mit *ido*-Konfiguration besitzt. Unter Nachbargruppenreaktion wird aus **13** oder unter Chlorabspaltung aus **14** primär das *gluco*-Ion **15** gebildet. Dieses kann umlagern zum *manno*-Ion **16**, dieses zum *altro*-Ion **17** und dieses schließlich zum Dihydrooxazinium-Ion **18**. Die Ausbeute an direkt auskristallisiertem Salz **18a** ist beim Einsatz von **14** höher und beträgt 59%. Analysiert man den Reaktionsansatz, so stellt man fest, daß er zu etwa 70% das Dihydrooxazinium-Ion **18** und etwa 30% das Ausgangsprodukt **14** bzw. **13** enthält. Auch bei Anwendung eines Überschusses an SbCl₅ kann aus nicht klar ersichtlichen Gründen die Restmenge der Ausgangsprodukte nicht zur Reaktion gebracht werden. In der Reaktionslösung lassen sich die Ionen **15**, **16** und **17** nicht nachweisen. Das Dihydrooxazinium-Ion **18** ist von den vier beteiligten Ionen offenbar das bei weitem stabilste Ion. In dem Gleichgewicht $15 \rightleftharpoons 16 \rightleftharpoons 17 \rightleftharpoons 18$ liegt daher praktisch nur **18** vor, so daß hiermit eine Methode gegeben ist, ein Acyloxonium-Gleichgewicht vollständig zum *Idose*-Derivat zu lenken.

¹⁵⁾ L. Hough, M. W. Horner und A. C. Richardson, London, persönliche Mitteilung.

¹⁶⁾ F. Cramer, H. Otterbach und H. Springmann, Chem. Ber. **92**, 384 (1959).



Mit wäßriger NaHCO₃-Lösung ist aus dem Salz **18a** der Dihydrooxazin-Zucker **21** erhältlich. Das Chlorderivat **14** kann auch mit AgBF₄ in CH₃NO₂ umgesetzt werden, wobei allerdings kein BF₄-Salz auskristallisiert. Die Reaktionslösung enthält ebenfalls etwa 70% **18b** und 30% **14**. Die Hydrolyse der Lösung liefert ein Gemisch von **21** mit **14**, aus dem **21** abtrennbar ist.

Mit HCl in Benzol kann der Dihydrooxazin-Zucker **21** in das Hydrochlorid **18c** übergeführt werden. Mit Wasser/Äthanol ist der Dihydrooxazinium-Ring von **18c** selektiv zu öffnen, denn die Nachacetylierung liefert das gemischt acylierte Idose-Derivat **20**. Aus den NMR-Spektren von **18a** ($J_{1,2}$ 1.5, $J_{2,3}$ 1.7, $J_{3,4}$ 1.8, $J_{1,3}$ 1.2 Hz) und **20** ($J_{1,2}$ 2.0, $J_{2,3}$ 1.8, $J_{4,5}$ 2.0, $J_{1,3}$ 1.0) ergibt sich eindeutig die *ido*-Konfiguration. Die kleinen Kopplungskonstanten aller Ringprotonen und insbesondere die Fernkopplung zwischen 1-H und 3-H zeigen, daß eine *ido*-C1-Konformation vorliegt, in der die vier Substituenten an C-1, C-2, C-3 und C-4 axial angeordnet sind¹⁷⁾.

Es wurde auch versucht, 6-Acetamino-1.2.3.4-tetra-*O*-acetyl-6-desoxy-β-D-glucopyranose⁸⁾ mit SbCl₅ umzusetzen. Hierbei entsteht ein schwerlösliches Addukt, das

¹⁷⁾ N. S. Bhacca, D. Horton und H. Paulsen, J. org. Chemistry 33, 2484 (1968).

sich in der Wärme in unübersichtlicher Weise zersetzt. Das aus dem obigen Pentaacetat mit TiCl_4 erhältliche 6-Acetamino-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy- α -*D*-glucopyranosylchlorid reagiert jedoch gut mit SbCl_5 oder AgBF_4 . Es wird hierbei eine Reaktionslösung erhalten, die ca. 70% eines Dihydrooxazinium-Ions (entsprechend **18**, CH_3 statt C_6H_5) und 30% des Ausgangsproduktes enthält. Ein Salz kristallisiert aus der Lösung nicht aus. Nach der Hydrolyse mit NaHCO_3 -Lösung ist hieraus der Dihydrooxazin-Zucker **19** gewinnbar, dessen IR-Spektrum dem von **21** entspricht.

Beschreibung der Versuche

Alle Reaktionsgemische wurden dünnschichtchromatographisch (Kieselgel G) untersucht. Laufmittel: System A: Essigester/Aceton (2:1), B: Essigester/Aceton/Benzol (70:25:20), C: Pyridin/Eisessig/Wasser/Essigester (5:1:3:5); Anfärbung a: mit Anilin/Diphenylamin/Phosphorsäure, b: *N,N*-Dimethyl-*p*-phenylendiamin-dihydrochlorid in H_2SO_4 (20%). — IR-Spektren: Perkin-Elmer Infracord; NMR-Spektren: Varian A-60 und HA-100, Spin-entkopplungsversuche nach der frequency-sweep-Methode mit der Varian V 3521-A-Einheit, innerer Standard TMS und bei Messungen in D_2O Natrium-2,2-dimethyl-2-sila-pentansulfonat-(5).

*3-Acetamino-1.2.4.6-tetra-O-acetyl-3-desoxy- β -*D*-glucopyranose* (**1**): 12 g *3-Acetamino-3-desoxy- β -*D*-glucose*¹⁸⁾ werden mit 12 g wasserfreiem Natriumacetat und 150 ccm Acetanhydrid unter Rühren 0.5 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird i. Vak. eingengt und mehrfach mit Toluol abdestilliert. Der Rückstand wird mit CHCl_3 und Wasser aufgenommen, die CHCl_3 -Schicht abgetrennt und die wäßrige Schicht mit CHCl_3 extrahiert. Die CHCl_3 -Lösung wird mit wenig Wasser gewaschen, mit CaCl_2 getrocknet und i. Vak. eingengt. Der erhaltene Sirup kristallisiert aus Aceton/Äther/Petroläther. Ausb. 15.5 g (71%), Schmp. 205–206°, $[\alpha]_D^{20}$: +2° ($c = 1$ in CHCl_3) (Lit.⁸⁾: Schmp. 206–207°, $[\alpha]_D^{20}$: +8.1°, Lit.⁹⁾: Schmp. 204–208°, $[\alpha]_D^{20}$: +7°).

*3-Acetamino-2.4.6-tri-O-acetyl-3-desoxy- α -*D*-glucopyranosylchlorid* (**2**): 2.0 g **1** werden in 60 ccm absol. CHCl_3 unter Rühren mit 0.56 ccm TiCl_4 in 10 ccm CHCl_3 versetzt, wobei sich ein gelber Niederschlag abscheidet. Man erhitzt 2 Stdn. auf dem Wasserbad, wobei der Niederschlag sich löst und teilweise ein Sirup abgeschieden wird, dekantiert vom Sirup, wäscht die CHCl_3 -Lösung mit Eiswasser, trocknet mit CaCl_2 und klärt mit Aktivkohle. Nach Einengen i. Vak. wird der Sirup in absol. Äther aufgenommen, die Lösung nochmals mit Aktivkohle behandelt, nach Filtrieren auf ein geringes Volumen eingengt und mit Pentan versetzt. Bei –20° bilden sich feine farblose Nadeln. Ausb. 0.55 g (29%), Schmp. 136–139°; $[\alpha]_D^{20}$: +149° ($c = 1$ in Benzol).

NMR (τ -Werte): 1-H 6.21, OAc 2.08 und 2.12 (9H); NHAc 1.93 (3H); $J_{1,2}$ 3.5, $J_{3,\text{HN}}$ 8.5 Hz, in CDCl_3 .

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClNO}_8$ (365.8) Ber. C 45.97 H 5.51 Cl 9.69 N 3.83

Gef. C 45.91 H 5.33 Cl 9.80 N 3.76

*1.4.6-Tri-O-acetyl-2.3-didesoxy-2'-methyl- α -*D*-mannopyranof[3.2-*d*]- Δ^2 -oxazolin* (**7**)

a) Aus **1**: Zu einer Lösung von 500 mg **1** in 30 ccm trockenem Äthylenchlorid gibt man bei 0° unter Rühren 0.20 ccm SbCl_5 . Nach Entfernen der Kühlung wird 0.5 Stdn. bei Raumtemp. gerührt und 12 Stdn. auf 35° erwärmt. Die Vollständigkeit der Umsetzung wird dünnschicht-

¹⁸⁾ J. S. Brimacombe, J. G. H. Bryan, A. Husain, M. Stacey und M. S. Tolley, Carbohydrate Res. [Amsterdam] **3**, 318 (1967); D. T. Williams und J. K. N. Jones, Canad. J. Chem. **45**, 7 (1967); W. Meyer zu Reckendorf, Chem. Ber. **101**, 3902 (1968).

chromatographisch geprüft (System A, b). Die Reaktionslösung muß beim Auftüpfeln auf die Dünnschichtplatte mit NaHCO_3 neutralisiert werden. Ist die Umlagerung vollständig, wird die Lösung mit 50 ccm gesättigter NaHCO_3 -Lösung geschüttelt und mit CHCl_3 extrahiert. Die CHCl_3 -Schicht wird mit Wasser gewaschen und mit CaCl_2 getrocknet. Nach Einengen i. Vak. wird der Sirup in 150 ccm absol. Äther aufgenommen, die Lösung mit Aktivkohle geklärt und eingengt. Ausb. 400 mg chromatographisch (System A, a) reiner Sirup (95%). Kristallisation erfolgt aus wenig absol. Äther bei -20° . Ausb. 220 mg (52%), Schmp. $95-97^\circ$, $[\alpha]_D^{20}$: -25° ($c = 1$ in CHCl_3).

IR (KBr)¹⁹⁾: 1730–1740 OAc, 1650/cm $\text{N}=\text{C}-\text{O}$; keine Bande bei 1500 bis 1600/cm.

NMR (τ -Werte): 1-H 3.72, 2-H 5.18, 5-H 5.62, OAc und Oxazolin-Methyl 7.90–7.98 (12H); $J_{1,2}$ 1.0, $J_{2,3}$ 8.8 Hz, in CDCl_3 ; – 1-H 3.82, 2-H 5.45, 5-H 5.18; $J_{1,2}$ 1.0, $J_{2,3}$ 9.0 Hz, in CD_3COCD_3 .

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_8$ (329.3) Ber. C 51.06 H 5.82 N 4.25 Gef. C 51.35 H 5.94 N 4.26

b) *Aus 2 mit SbCl_5* : 500 mg **2** werden mit 0.17 ccm SbCl_5 in 30 ccm Äthylenchlorid, wie oben beschrieben, umgesetzt. Die Reaktion ist nach 2–3 Stdn. vollständig. Ausb. 410 mg chromatographisch (System A, a) einheitlicher Sirup (94%), 230 mg Kristalle (53%). Schmp. $95-96^\circ$, $[\alpha]_D^{20}$: -24° ($c = 1$ in CHCl_3).

c) *Aus 2 mit AgBF_4* : 300 mg **2** werden in 10 ccm trockenem Nitromethan mit 155 mg AgBF_4 in Nitromethan versetzt. Man rührt 3 Stdn. bei Raumtemp., filtriert, versetzt mit 25 ccm NaHCO_3 -Lösung und arbeitet, wie oben beschrieben, auf. Ausb. 200 mg chromatographisch (System A, a) einheitlicher Sirup (77%). 80 mg Kristalle (31%), Schmp. $95-98^\circ$.

2.3-Didesoxy-2'-methyl-D-mannopyrano[3.2-d]- Δ^2 -oxazolin (9): 280 mg *Triacetyl-oxazolin 7* werden in 20 ccm absol. Methanol mit 10 ccm einer *n* Natriummethylat-Lösung 2 Tage bei Raumtemp. stehengelassen. Dann wird mit wenig Lewatit S (H^\ominus -Form) auf pH 7 eingestellt, filtriert und i. Vak. zum Sirup eingengt. Kristallisation erfolgt aus wenig Äthanol. Ausb. 100 mg (58%), Schmp. $150-153^\circ$, $[\alpha]_D^{20}$: $-28^\circ \rightarrow -20^\circ$ ($c = 1$ in H_2O).

IR (KBr): 1660/cm $\text{N}=\text{C}-\text{O}$; keine Bande bei 1500–1660/cm.

NMR (τ -Werte): CH_3 -Oxazolin 8.00 s, in D_2O .

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_5$ (203.2) Ber. C 47.28 H 6.45 N 6.90 Gef. C 47.22 H 6.50 N 7.00

1.2.4.6-Tetra-O-acetyl-3-amino-3-desoxy- α -D-mannopyranose-hydrochlorid (3): 350 mg des *Oxazolins 7* werden aus 50 ccm absol. Äther durch Einleiten von trockenem HCl als *Hydrochlorid 5c* gefällt. Der Äther wird i. Vak. abgedampft und der Rückstand in 20 ccm 80proz. wäßrigem Äthanol gelöst. Man läßt 0.5 Stdn. bei Raumtemp. stehen und engt i. Vak. zum Sirup ein. Die Lösung des Sirups in Methanol wird mit Aktivkohle filtriert und eingengt. Ausb. 350 mg (90%) Sirup, der ohne weitere Behandlung sofort umgesetzt wird.

1.2.4.6-Tetra-O-acetyl-3-benzamino-3-desoxy- α -D-mannopyranose (8): 350 mg des sirupösen *Hydrochlorids 3* werden mit 3 ccm Pyridin und 0.2 ccm Benzoylchlorid 2 Stdn. bei Raumtemp. behandelt. Es wird i. Vak. mehrfach mit Toluol abdestilliert, der Rückstand mit CHCl_3 aufgenommen, die Lösung mit NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, mit CaCl_2 getrocknet und mit Aktivkohle filtriert. Nach Einengen i. Vak. erhält man 380 mg chromatographisch (System A, a) einheitlichen Sirup (88%), der aus Äther/Petroläther 200 mg Kristalle liefert (46%). Schmp. $150-153^\circ$, $[\alpha]_D^{20}$: $+8^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3).

¹⁹⁾ W. Seeliger, E. Aufderhaar, W. Diepers, R. Feinauer, R. Nehring, W. Thies und H. Hellmann, *Angew. Chem.* **78**, 913 (1966); *Angew. Chem. internat. Edit.* **5**, 875 (1966).

NMR (τ -Werte): 1-H 3.73, 2-H 4.75, 3-H 5.12, 4-H 4.60, 5-H und 6-H 5.90—5.43, OAc axial 7.82 und 7.85 (6H), OAc äquatorial 7.92 und 7.97 (6H); $J_{1,2}$ 1.8, $J_{2,3}$ 3.5, $J_{3,4}$ 11.0, $J_{4,5}$ 9.0, $J_{3,\text{NH}}$ 8.5 Hz, in CDCl_3 .

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_{10}$ (451.4) Ber. C 55.87 H 5.59 N 3.11 Gef. C 55.85 H 5.49 N 3.15

3-Acetamino-1.2.4.6-tetra-O-acetyl-3-desoxy- α -D-mannopyranose (II)

a) *Aus 3*: 350 mg **3** werden in 5 ccm absol. *Pyridin* mit 1 ccm *Acetanhydrid* 12 Stdn. bei Raumtemp. acetyliert. Es wird i. Vak. eingengt, mit Toluol nachdestilliert, in CHCl_3 aufgenommen, mit Wasser gewaschen und zum chromatographisch (System A, a) einheitlichen Sirup eingengt. Aus 330 mg Sirup (93%) kristallisieren aus Aceton/Äther/Petroläther 190 mg (54%). Schmp. 117—119°, $[\alpha]_D^{20}$: +35° ($c = 1$ in CHCl_3).

NMR (τ -Werte): 1-H 3.83, 2-H 5.02, 3-H 6.33, 4-H 4.92, 5-H und 6-H 5.56—6.01, OAc axial 7.78 (6H), OAc äquatorial 7.99 (6H), NHAc 8.02 (3H); $J_{1,2}$ 1.8, $J_{2,3}$ 3.2, $J_{3,4}$ 10.8, $J_{4,5}$ 9.8, $J_{3,\text{NH}}$ 9.0 Hz, in CDCl_3 .

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_{10}$ (389.6) Ber. C 49.33 H 6.01 N 3.60 Gef. C 49.39 H 5.90 N 3.59

b) *Aus 7*: 340 mg **7** werden mit 10 ccm *Eisessig*, der 2 Tropfen *Acetanhydrid* enthält, und 800 mg trockenem *Kaliumacetat* auf dem Wasserbad 2 Stdn. erhitzt. Dann wird mehrfach mit Toluol abgedampft, der Rückstand mit CHCl_3 und Wasser aufgenommen, die CHCl_3 -Schicht abgetrennt, mit CaCl_2 getrocknet, mit Aktivkohle geklärt und eingengt. Man erhält 310 mg (72%) chromatographisch (System A, a) einheitlichen Sirup, der aus Aceton/Äther/Petroläther 200 mg (50%) Kristalle ergibt. Schmp. 116—118°, Misch-Schmp. 116—118°.

c) *Aus 10*: 100 mg **10** werden mit 1 ccm *Pyridin* und 0.5 ccm *Acetanhydrid* 12 Stdn. bei Raumtemp. acetyliert. Es wird i. Vak. mit Toluol abgedampft, die Lösung des Rückstands in CHCl_3 mit Wasser gewaschen, mit CaCl_2 getrocknet und i. Vak. eingengt. Ausb. 100 mg Sirup (90%). Aus Aceton/Äther/Petroläther 45 mg Kristalle (40%). Schmp. 117—118°, Misch-Schmp. 116—119°.

d) *Aus 3-Acetamino-3-desoxy- β -D-mannopyranose*¹⁰⁾: 500 mg werden mit 10 ccm *Acetanhydrid* und 3 Tropfen konz. *Schwefelsäure* bei Raumtemp. gerührt, bis alles gelöst ist. Dann wird mit Eis versetzt, mit Na_2CO_3 neutralisiert, mit CHCl_3 extrahiert, die CHCl_3 -Schicht mit Wasser gewaschen, mit CaCl_2 getrocknet und i. Vak. eingengt. Die Lösung des Sirups in Aceton wird mit Aktivkohle geklärt und der Eindampfrückstand aus Aceton/Äther/Petroläther kristallisiert. Ausb. 350 mg (40%), Schmp. 116—118°, $[\alpha]_D^{20}$: +34° ($c = 1$ in CHCl_3).

e) *Aus Methyl-3-amino-3-desoxy- α -D-mannopyranosid-hydrochlorid*¹⁰⁾: 1.0 g wird mit 50 ccm *Acetanhydrid* und 5 Tropfen konz. *Schwefelsäure* 5 Stdn. auf 100° erhitzt. Dann wird mit Eis versetzt und, wie unter d) beschrieben, aufgearbeitet. Der Sirup wird mit sehr viel siedendem Äther extrahiert, die Äther-Lösung mit Aktivkohle geklärt und eingengt. Umkristallisation aus Aceton/Äther/Petroläther. Ausb. 500 mg (30%), Schmp. 115—117°, Misch-Schmp. 115—118°.

3-Amino-3-desoxy- α -D-mannopyranose-hydrochlorid (6): 330 mg **7** werden mit 10 ccm 6*n HCl* 12 Stdn. bei Raumtemp. stengelassen. Dann wird i. Vak. zum Sirup eingengt und mehrfach mit Toluol abgedampft. Ausb. 200 mg (93%) chromatographisch (System C, b) einheitlicher Sirup, der nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. $[\alpha]_D^{20}$: +8° ($c = 1$ in H_2O) nach 24 Stdn. (Lit.¹⁰⁾: Schmp. 165—167°, Zers., $[\alpha]_D^{20}$: +17° \rightarrow +6°, $c = 1$ in H_2O).

3-Acetamino-1.4.6-tri-O-acetyl-3-desoxy- α -D-mannopyranose (10): In eine Lösung von 400 mg des *Oxazolins 7* in 25 ccm trockenem THF wird 1 Min. trockenes *HCl*-Gas eingeleitet und dann 1 Sde. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 25 ccm NaHCO_3 -Lösung versetzt, mit CHCl_3 extrahiert, die CHCl_3 -Schicht mit CaCl_2 getrocknet und i. Vak.

eingengt. Ausb. 250 mg (60%) chromatographisch (System A, a) einheitlicher Sirup. Aus Aceton/Äther/Petroläther 100 mg Kristalle (24%), Schmp. 142–143°, $[\alpha]_D^{20}$: +98° ($c = 0.9$ in H_2O).

NMR (τ -Werte): 1-H 3.83, OAc axial 7.82 (3H), OAc äquatorial 7.90 (6H), NHAc 7.98 (3H); $J_{1,2}$ 1.5 Hz, in $CDCl_3$.

$C_{14}H_{21}NO_9$ (347.3) Ber. C 48.41 H 6.09 N 4.08 Gef. C 48.39 H 6.01 N 4.00

6-Benzamino-6-desoxy-1,2-O-isopropyliden- α -D-glucufuranose (12): 16 g **6-Azido-6-desoxy-1,2-O-isopropyliden-D-glucufuranose**¹⁶⁾ werden nach *Cramer*¹⁶⁾ in Methanol mit *Raney-Nickel* hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird die Lösung auf $\frac{1}{3}$ des Volumens eingengt. Dann werden 16 g *Benzoessäureanhydrid* unter Rühren zugegeben. Nach kurzer Zeit beginnt **12** auszukristallisieren. Nach 1 Stde. wird die Reaktionsmischung 2 Stdn. im Eisschrank aufbewahrt und filtriert. Die Verbindung kann direkt für die weiteren Umsetzungen verwendet werden. Das Filtrat wird i. Vak. zum Sirup eingengt, aus dem mit Äthanol weitere Kristalle erhalten werden. Ausb. 17.5 g (82%), Schmp. 219–220°, $[\alpha]_D^{20}$: –13° ($c = 1.1$ in DMSO).

$C_{16}H_{21}NO_6$ (323.4) Ber. C 59.43 H 6.54 N 4.33 Gef. C 59.41 H 6.56 N 4.32

6-Benzamino-6-desoxy- α -D-glucopyranose: 17 g **12** werden in 600 ccm Wasser mit 50 ccm *Lewatit S* (H^+ -Form) unter Rühren auf 100° erhitzt, bis alle Substanz gelöst ist. Dann wird heiß filtriert und mit heißem Wasser gewaschen. Das Filtrat wird i. Vak. eingengt. Man kristallisiert aus Äthanol. Ausb. 13.5 g (88%), Schmp. 195–200° (Zers.), $[\alpha]_D^{20}$: +40° \rightarrow +37° ($c = 1$ in H_2O).

NMR (τ -Wert): 1-H 7.0; $J_{1,2}$ 3.5 Hz, in D_2O .

$C_{13}H_{17}NO_6$ (283.3) Ber. C 55.11 H 6.05 N 4.94 Gef. C 55.41 H 6.05 N 4.84

1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-benzamino-6-desoxy- β -D-glucopyranose (13): 13.5 g **6-Benzamino-6-desoxy- α -D-glucopyranose** werden mit 8 g frisch geschmolzenem *Natriumacetat* und 150 ccm *Acetanhydrid* 10 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mehrfach mit Toluol i. Vak. abgedampft und die Lösung des Rückstands in $CHCl_3$ mit Wasser und $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen. Man trocknet mit $CaCl_2$ und engt i. Vak. zum Sirup ein. Kristallisation erfolgt aus Äthanol. Ausb. 17 g (81%), Schmp. 163–166°, $[\alpha]_D^{20}$: +33° ($c = 1.5$ in $CHCl_3$).

NMR (τ -Wert): 1-H 4.27; $J_{1,2}$ 7.0 Hz, in $CDCl_3$.

$C_{20}H_{25}NO_{10}$ (439.4) Ber. C 55.88 H 5.59 N 3.11 Gef. C 55.94 H 5.64 N 3.16

2,3,4-Tri-O-acetyl-6-benzamino-6-desoxy- α -D-glucopyranosylchlorid (14): 2.5 g **13** werden in 130 ccm trockenem $CHCl_3$ unter Rühren mit 0.6 ccm $TiCl_4$ versetzt. Der sich sofort bildende Niederschlag löst sich allmählich wieder auf. Man erhitzt 2 Stdn. auf dem Wasserbad und zersetzt mit Eiswasser. Die $CHCl_3$ -Schicht wird mit $CaCl_2$ getrocknet, mit Aktivkohle geklärt und i. Vak. zum Sirup eingengt. Kristallisation erfolgt bei –20° aus Äther. Ausb. 2.0 g (85%), Schmp. 132–134°, $[\alpha]_D^{20}$: +145° ($c = 1$ in $CHCl_3$).

NMR (τ -Wert): 1-H 3.67; $J_{1,2}$ 3.5 Hz, in $CDCl_3$.

$C_{18}H_{22}ClNO_8$ (415.8) Ber. C 52.07 H 5.33 Cl 8.52 N 3.37

Gef. C 52.18 H 5.36 Cl 8.32 N 3.25

1,2,3-Tri-O-acetyl-4,6-didesoxy-2'-phenyl- α -D-idopyrano[6,5,4-de]-5',6'-dihydro-4'H-oxazinium-hexachloroantimonat (18a)

a) *Aus 13*: 300 mg **13** werden in 7 ccm trockenem Äthylenchlorid bei Raumtemp. unter Rühren mit 0.11 ccm $SbCl_5$ versetzt. Nach etwa 1 Stde. beginnen sich Kristalle abzuschneiden. Nach weiteren 3 Stdn. wird abfiltriert. Ausb. 150 mg (31%), Schmp. 194–199° (Zers.), $[\alpha]_D^{20}$: +33° ($c = 1$ in Acetonitril).

b) *Aus 14*: Zu 2.0 g **14** in 30 ccm trockenem Äthylenchlorid fügt man unter Rühren 0.64 ccm $SbCl_5$ in 5 ccm Äthylenchlorid hinzu. Nach Beginn der Kristallisation läßt man noch 3 Stdn. stehen und filtriert. Ausb. 2.05 g (59%), Schmp. 195–200° (Zers.), $[\alpha]_D^{20}$: +35° ($c = 1$ in Acetonitril).

IR (KBr) 3220/cm NH.

NMR (τ -Werte): 1-H 3.98, 2-H 5.09, 3-H 4.52, 4-H und 5-H 4.88, 6-H 5.88, OAc 7.82, 7.84 und 8.10; $J_{1,2}$ 1.5, $J_{2,3}$ 1.7, $J_{3,4}$ 1.8, $^4J_{1,3}$ 1.2 Hz, in CD_3NO_2 .

$C_{19}H_{22}NO_8$]SbCl₆ (726.7) Ber. C 31.39 H 3.05 Cl 29.27 N 1.93

Gef. C 31.45 H 2.97 Cl 29.25 N 1.90

1.2.3-Tri-O-acetyl-4.6-didesoxy-2'-phenyl- α -D-idopyrano[6.5.4-de]-5'.6'-dihydro-4'H-oxazin (21)

a) *Aus 18a*: 500 mg **18a** werden mit je 50 ccm $CHCl_3$ und $NaHCO_3$ -Lösung 1 Stde. kräftig gerührt. Die $CHCl_3$ -Schicht wird abgetrennt und die wäßrige Schicht mit $CHCl_3$ extrahiert. Die vereinigten $CHCl_3$ -Lösungen werden mit $CaCl_2$ getrocknet und zum Sirup eingedengt. Kristallisation aus Benzol/Äther ergibt 240 mg (89%). Schmp. 215–217° (Umwandlungspunkt bei 195°), $[\alpha]_D^{20}$: +51° ($c = 1.3$ in $CHCl_3$).

IR (KBr): 1650 N=C—O, 1730–1750/cm OAc, keine Bande bei 1500–1600/cm.

$C_{19}H_{21}NO_8$ (391.4) Ber. C 58.31 H 5.41 N 3.58 Gef. C 58.35 H 5.54 N 3.58

b) *Aus 14 über 18b*: 400 mg **14** werden in 20 ccm trockenem Nitromethan mit 190 mg $AgBF_4$ in Nitromethan bei Raumtemp. umgesetzt. Nach 2 Stdn. wird vom ausgeschiedenen $AgCl$ abfiltriert und die Nitromethanlösung mit 50 ccm $NaHCO_3$ -Lösung hydrolysiert. Man extrahiert mit $CHCl_3$, trocknet die organische Phase mit $CaCl_2$, klärt mit Aktivkohle und engt i. Vak. zum Sirup ein. Dieser wird über eine 50-cm-Säule (Kieselgel mit Laufmittel B) getrennt. Die erste Fraktion enthält das Ausgangsprodukt **14**. Die zweite Fraktion wird eingengt und der Rückstand aus Benzol/Äther kristallisiert. Ausb. 180 mg (48%), Schmp. 214–217° (Umwandlungspunkt 194°), Misch-Schmp. 217–218°, $[\alpha]_D^{20}$: +53° ($c = 1$ in $CHCl_3$).

6-Acetamino-1.2.3-tri-O-acetyl-4-O-benzoyl-6-desoxy- α -D-idopyranose (20): In die Lösung von 1.0 g **21** in 150 ccm absol. Benzol wird 15 Min. lang trockenes HCl eingeleitet, wobei sich das hygroskopische *Dihydrooxazinium-hydrochlorid 18c* abscheidet. Es wird i. Vak. zur Trockne eingengt, um überschüssiges HCl zu entfernen. Die Lösung des Rückstands in 50 ccm 80proz. wäßr. Äthanol wird 15 Min. auf 50° erwärmt, dann i. Vak. eingengt und der Sirup mit 30 ccm *Pyridin* und 10 ccm *Acetanhydrid* 2 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Es wird mehrfach mit Toluol abgedampft, die Lösung des Rückstands in $CHCl_3$ mit Wasser gewaschen, mit $CaCl_2$ getrocknet und mit Aktivkohle geklärt. Nach Einengen i. Vak. wird aus Aceton/Äther kristallisiert. Ausb. 850 mg (73%), Schmp. 159–162°, $[\alpha]_D^{20}$: +107° ($c = 1.5$ in $CHCl_3$).

NMR (τ -Werte): 1-H 4.00, 2-H 5.13, 3-H und 4-H 4.46, 5-H 5.56, 6-H 6.60, OAc 7.91, 8.04 und 8.08, OBZ 2.24 m; $J_{1,2}$ 2.0, $J_{2,3}$ 1.8, $J_{4,5}$ 2.0, $^4J_{1,3}$ 1.0, $J_{NH,6}$ 5.8 Hz, in $CDCl_3$.

$C_{21}H_{25}NO_{10}$ (451.4) Ber. C 55.88 H 5.59 N 3.11 Gef. C 55.81 H 5.60 N 3.08

6-Acetamino-2.3.4-tri-O-acetyl-6-desoxy- α -D-glucopyranosylchlorid: 4.5 g 6-Acetamino-1.2.3.4-tetra-O-acetyl-6-desoxy- β -D-glucopyranose⁸⁾ werden in 250 ccm trockenem $CHCl_3$ mit 1.35 ccm $TiCl_4$ versetzt. Man erhitzt unter Rühren zum Sieden, wobei sich der gelbe Niederschlag löst. Nach 1 Stde. wird mit Eiswasser hydrolysiert. Die $CHCl_3$ -Schicht wird abgetrennt, mit $CaCl_2$ getrocknet, und i. Vak. eingengt. Die Lösung des Sirups in absol.

Äther wird mit Aktivkohle geklärt. Kristallisation erfolgt bei -20° aus Äther. Ausb. 3.5 g (83%), Schmp. $53-56^\circ$, $[\alpha]_D^{20}$: $+168^\circ$ ($c = 1.3$ in CHCl_3).

NMR (τ -Wert): 1-H 3.7; $J_{1,2}$ 3.8 Hz, in CDCl_3 .

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClNO}_8$ (365.8) Ber. C 45.97 H 5.51 Cl 9.69 N 3.83
Gef. C 46.05 H 5.48 Cl 9.60 N 3.75

1.2.3-Tri-O-acetyl-4.6-didesoxy-2'-methyl- α -D-idopyrano[6.5.4-de]-5'.6'-dihydro-4'H-oxazin (19): 500 mg *6-Acetamino-2.3.4-tri-O-acetyl-6-desoxy- α -D-glucopyranosylchlorid* werden in 60 ccm Äthylchlorid unter Rühren mit einer Lösung von 0.17 ccm SbCl_5 in 10 ccm Äthylchlorid versetzt. Man rührt 1 Stde. bei Raumtemp. und erhitzt 1 Stde. zum Sieden. Nach dem Abkühlen wird mit 50 ccm NaHCO_3 -Lösung geschüttelt und mit CHCl_3 extrahiert. Die CHCl_3 -Schicht wird mit CaCl_2 getrocknet und über Aktivkohle filtriert. Nach Einengen erhält man 400 mg Sirup, der über eine 20-cm-Säule (Kieselgel mit Laufmittel B) aufgetrennt wird. Die langsamer laufende Substanz wird isoliert und aus absol. Äther bei -20° kristallisiert. Ausb. 140 mg (31%), Schmp. $141-143^\circ$ (Umwandlungspunkt bei $130-135^\circ$), $[\alpha]_D^{20}$: $+98^\circ$ ($c = 0.75$ in CHCl_3).

IR (KBr): 1660 $\text{N}=\text{C}-\text{O}$, 1720–1750/cm OAc, keine Bande bei 1450–1600/cm.

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_8$ (329.3) Ber. C 51.06 H 5.82 N 4.25 Gef. C 50.47 H 5.78 N 4.16

[486/70]