

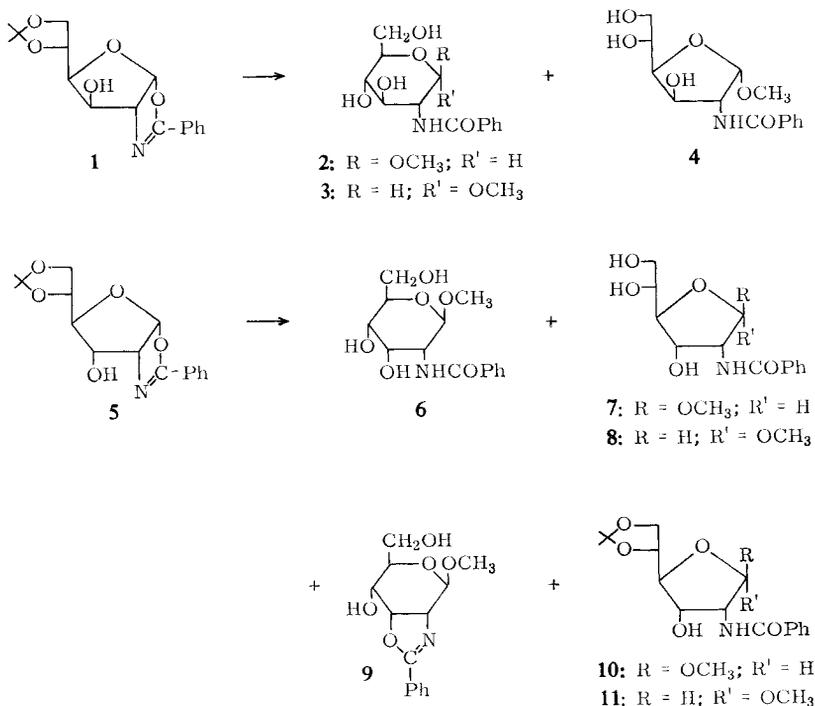
Wolfgang Meyer zu Reckendorf, Niobe Wassiliadou-Micheli und Daniel Delevallé

Notiz zur Darstellung von Glykosiden der 2-Amino-2-desoxy-D-glucose und -D-allose über Oxazoline

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Münster

(Eingegangen am 12. August 1968)

Zervas und Mitarbb.¹⁾ beschrieben vor einiger Zeit die Synthese des sich von der 2-Amino-2-desoxy-D-glucose ableitenden Oxazolins **1** und fanden, daß sich der Oxazolinring bei der anschließenden Umsetzung mit 0.1 *n* HCl in Methanol stereoselektiv unter Bildung des β -Pyranosids **2** öffnet. Diese Reaktion stellt den einfachsten Weg zur Synthese von Methyl-2-benzamino-2-desoxy- β -D-glucopyranosiden dar und ist präparativ häufig benutzt worden. Wir beschrieben vor kurzem²⁾ die Synthese des entsprechenden *allo*-Oxazolins **5** und stellten fest, daß bei der Ringöffnung neben dem β -D-Pyranosid **6** eine Reihe von weiteren Produkten entsteht. Die Ringöffnungsreaktionen beider Oxazoline **1** und **5** wurden deshalb noch einmal genauer untersucht.



¹⁾ S. Konstas, I. Photaki und L. Zervas, Chem. Ber. **92**, 1288 (1959).

²⁾ W. Meyer zu Reckendorf und J. Feldkamp, Chem. Ber. **101**, 2289 (1968).

Das Oxazolin **1** war in 0.1 *n* HCl in Methanol bereits nach 15 Min. vollständig umgesetzt. Nach dem Dünnschichtchromatogramm änderte sich der Ansatz im Laufe von 24 Std. nicht mehr. Neben dem Hauptprodukt¹⁾ **2** erschienen zwei Nebenkomponenten, deren Menge jedoch so gering war, daß sie chromatographisch nur schwierig isoliert werden konnten. Nach Acetylierung des Rohproduktes reicherten sie sich jedoch in der wäßrigen Mutterlauge an und wurden daraus in ungefähr 10proz. Ausbeute mit Chloroform extrahiert. Durch präparative Schichtchromatographie ließen sie sich leicht von noch vorhandenem Hauptprodukt abtrennen, Schichtchromatographie in einem zweiten Lösungsmittelsystem ergab beide Nebenprodukte in kristalliner Form. Aus ihren NMR-Spektren (s. Tab.) folgte, daß es sich bei der Komponente mit dem größeren R_F -Wert um das α -Pyranosid **3** (acetyliert), bei der langsam laufenden Komponente um das α -Furanosid **4** (acetyliert) handelte. Beide Produkte haben größere R_F -Werte als das Hauptprodukt **2** (acetyliert). **3** (acetyliert) erwies sich als identisch mit einer authentischen Probe³⁾.

Auch im Fall des Oxazolins **5** war die Umsetzung nach kurzer Zeit beendet und ergab nach dem Dünnschichtchromatogramm 6 Komponenten, die direkt schichtchromatographisch isoliert wurden. Die Acetate ließen sich in dieser Reihe weniger gut trennen. Nach steigenden R_F -Werten geordnet erhielten wir die folgenden, hauptsächlich auf Grund spektroskopischer Daten (s. Tabelle und Versuchsteil) identifizierten Verbindungen:

- 1) Das β -Pyranosid **6** in ca. 70proz. Ausbeute als Hauptprodukt;
- 2) das β -Furanosid **7** (Ausb. ca. 9%);
- 3) das α -Furanosid **8** (Ausb. ca. 9%);
- 4) das Oxazolin in der β -Pyranosid-Form **9** (Ausb. ca. 1.5%);
- 5) das 5.6-*O*-Isopropyliden- β -furanosid **10** (Ausb. ca. 1%); und
- 6) das 5.6-*O*-Isopropyliden- α -furanosid **11** (Ausb. ca. 1%).

Von diesen Verbindungen sind lediglich **6** und **7** bisher beschrieben worden^{2,4)}.

Die Umkehrung der Konfiguration an C-3 übt demnach einen verhältnismäßig großen Einfluß auf die Ringöffnung dieser Oxazoline aus. Während bei **1** die Entstehung der Neben-

NMR-Spektren bei 100 MHz in CDCl₃ bzw. a) in C₆D₆/CDCl₃.

Chemische Verschiebung δ (ppm) und Kopplungskonstanten (Hz) der NH- und Ring-Protonen

Acetylderivate der Verbindung	NH	$J_{\text{NH},2}$	H-1	H-2	$J_{1,2}$	H-3	$J_{2,3}$	H-4	$J_{3,4}$	H-5	$J_{4,5}$	H-6,6'	$J_{5,6}$	$J_{6,6'}$
3	6.38	9.0	4.86	4.54	3.6	5.38	10.2	5.19	9-10	4.00	9-10	4.0-4.3	4.6	12.1
4	6.76	9.5	5.14	4.64	5.0	5.52	4.1	4.34	5.7	5.25		4.2; 4.55		
4, β-statt α-Form⁵⁾	6.60	6.9	5.06	4.30	1.7	5.52	1.6	4.65	5.3	5.35		4.20; 4.56	5.1	
6	6.35	8.4	4.75	4.50	7.15	5.71	3.1	5.13	3.1	4.11	8.1	4.28		
7	6.36	7.5	5.00	4.81	2.1	5.59	6.1	4.22	4.75	5.21	~7	4.50; 4.22	3.3; 5.8	12.0
8	6.52	9.0	5.03	4.80	4.85	5.43	7.25	4.23	2.6	5.30		4.44; 4.20	4.3; 6.4	12.0
9 a)	—	—	5.07	4.89	≪	4.71	7.9	4.45		5.23	9.1	4.56; 4.13	2.75; 5.05	12.1
10 a)	6.35	8.2	4.52	4.73	8.2	4.25	4.2							
11	6.29	7.6	4.97	4.83	2.15	5.56	5.8	~4.10	3.9	~4.10		~4.10		

a) In C₆D₆/CDCl₃.

³⁾ B. R. Baker und D. H. Buss, J. org. Chemistry **30**, 2308 (1965).

⁴⁾ R. Gigg und C. D. Warren, J. chem. Soc. [London] **1965**, 1351.

⁵⁾ Darstellung s. Versuchsteil.

produkte den präparativen Wert der Reaktion nicht schmälert, läßt sich aus **5** das Hauptprodukt **6** ohne Chromatographie nur nach mehreren, verlustreichen Umkristallisationen rein erhalten²⁾. Offensichtlich ist die größere Stabilität der Allofuranoside für dieses unterschiedliche Verhalten maßgebend.

Herrn Dr. J. C. Jochims, Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg, danken wir herzlich für die Aufnahme der 100-MHz-NMR-Spektren. N. Wassiliadou-Micheli dankt der NATO für ein Forschungsstipendium.

Beschreibung der Versuche

Umsetzung des Oxazolins 1

Das Oxazolin **1** wird nach bekannter Methode¹⁾ mit 0.1*n* HCl in Methanol umgesetzt, die Lösung mit Ag₂CO₃ neutralisiert, eingedampft und der Rückstand mit Acetanhydrid in Pyridin acetyliert. Beim Eingießen in Eiswasser fällt das Hauptprodukt (**2**, acetyliert) fast rein aus. Die wäßr. Mutterlauge wird gründlich mit Chloroform extrahiert, die Chloroformlösung mit H₂SO₄, NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen und zum Sirup eingedampft. Ausb. ca. 10%. Durch präparative Schichtchromatographie auf Kieselgel PF₂₅₄⁶⁾ in Äthylacetat/Petroläther (8 : 2) wird noch vorhandenes Hauptprodukt abgetrennt und die schneller laufende Komponente im System Chloroform/2.5% Methanol in 2 Bestandteile zerlegt:

Methyl-3.4.6-tri-O-acetyl-2-benzamino-2-desoxy-α-D-glucopyranosid (**3**, acetyliert, obere Zone): Kristallisiert aus Äther/Petroläther; Schmp. 105–106°; $[\alpha]_D^{20}$: +111° (*c* = 1; CHCl₃).

C₂₀H₂₅NO₉ (423.4) Ber. C 56.73 H 5.95 N 3.30 Gef. C 56.71 H 6.15 N 3.65

Dieses Produkt ist identisch mit einer aus Methyl-2-benzamino-2-desoxy-α-D-glucopyranosid³⁾ dargestellten Vergleichsprobe.

Methyl-3.5.6-tri-O-acetyl-2-benzamino-2-desoxy-α-D-glucufuranosid (**4**, acetyliert, untere Zone): Kristallisiert aus Methanol/Äther; Schmp. 119–121°; $[\alpha]_D^{20}$: +92° (*c* = 1; CHCl₃).

Gef. C 56.41 H 6.03 N 3.67

Methyl-3.5.6-tri-O-acetyl-2-benzamino-2-desoxy-β-D-glucufuranosid wurde für Vergleichszwecke aus dem bereits beschriebenen¹⁾, nichtacetylierten Glucosid dargestellt. Es kristallisierte nicht. $[\alpha]_D^{20}$: +24° (*c* = 1; CHCl₃).

Umsetzung des Oxazolins 5

Das Oxazolin **5** wird in gleicher Weise mit HCl in Methanol umgesetzt und das Rohprodukt direkt auf Kieselgel PF₂₅₄ in Chloroform/3% Methanol chromatographiert. Man erhält die folgenden Verbindungen, nach steigenden *R_F*-Werten geordnet:

Methyl-2-benzamino-2-desoxy-β-D-allopyranosid (**6**, Zone 1): Ausb. 70%; Schmp. 166 bis 168°. Identisch mit einer authent. Probe²⁾.

3.4.6-Tri-O-acetyl-Derivat von 6: Schmp. 222–223° (aus Äthanol); $[\alpha]_D^{20}$: –22.5° (*c* = 1; DMSO).

C₂₀H₂₅NO₉ (423.4) Ber. C 56.73 H 5.95 N 3.30 Gef. C 56.81 H 6.43 N 3.62

Methyl-2-benzamino-2-desoxy-β-D-allofuranosid (**7**, Zone 2): Ausb. ca. 9%; Schmp. 132 bis 134° (aus Äthanol/Äther); $[\alpha]_D^{20}$: –31° (*c* = 1; CHCl₃/CH₃OH 1 : 1). Lit.⁴⁾: Schmp. 130 bis 131°; $[\alpha]_D^{20}$: –24° (*c* = 1; Methanol).

C₁₄H₁₉NO₆ (297.3) Ber. C 56.55 H 6.44 N 4.71 Gef. C 56.57 H 6.24 N 4.85

⁶⁾ E. Merck AG, Darmstadt.

3.5.6-Tri-O-acetyl-Derivat von 7: Nicht kristallisierender Sirup; $[\alpha]_D^{20}$: $+30^\circ$ ($c = 1$; CHCl_3).
Dünnschichtchromatographisch rein.

Methyl-2-benzamino-2-desoxy- α -D-allofuranosid (8, Zone 3): Die präparative Trennung von der Zone 2 ist sehr schwierig, da sich die R_F -Werte kaum unterscheiden. Eine bessere Trennung ergibt die Chromatographie der Acetylverbindungen. Das *Acetylderivat von 8* fällt dabei als nicht kristallisierender Sirup in ca. 9proz. Ausb. an. $[\alpha]_D^{20}$: $+81^\circ$ ($c = 1$; CHCl_3).

1'-O-Methyl-2-phenyl- β -D-allopyrano-[2'.3':4.5]- Δ^2 -oxazolin (9, Zone 4): Ausb. ca. 1.5%; Schmp. 200–202°; $[\alpha]_D^{20}$: -30° ($c = 1$, $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 1 : 1). Die C=N-Bindung erscheint im IR bei 6.04 μ .

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ (279.3) Ber. C 60.22 H 6.13 N 5.01 Gef. C 60.09 H 6.31 N 5.37

9 verbraucht kein Perjodat.

Das *4',6'-Di-O-acetyl-Derivat von 9* kristallisiert nicht. $[\alpha]_D^{20}$: $+15^\circ$ ($c = 1$; Methanol);
dünnschichtchromatographisch rein.

Methyl-3-O-acetyl-2-benzamino-2-desoxy-5.6-O-isopropyliden- β -D-allofuranosid (10, acetyliert, Zone 5): Der in ca. 1proz. Ausbeute erhaltene Sirup wird ohne weitere Charakterisierung acetyliert. Das Produkt kristallisiert aus Äthanol/Äther. Schmelzbereich 75–85°, jedoch dünnschichtchromatographisch rein. $[\alpha]_D^{20}$: -47.5° ($c = 1$; CHCl_3).

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_7$ (379.4) Ber. C 60.15 H 6.64 N 3.68 Gef. C 60.64 H 7.10 N 3.94

Methyl-3-O-acetyl-2-benzamino-2-desoxy-5.6-O-isopropyliden- α -D-allofuranosid (11, acetyliert, Zone 6): Ausb. ca. 1%; Schmp. 136–138° (aus Äther/Petroläther); $[\alpha]_D^{20}$: -25° ($c = 1$; Methanol).

Gef. C 59.90 H 6.97 N 3.75

Der R_F -Wert von **11** (acetyliert) ist kleiner als der von **10** (acetyliert).

[369/68]