

DERIVATE DES D-GLUCOSAMINS

12. MITT.* REAKTIONEN VON 2-ACYLAМИDO-1,3,4,6-TETRA-O-BENZOYL-2-DESOXY- α-D-GLUCOPYRANOSEN MIT BROMWASSERSTOFF

HANS WEIDMANN, DIETMAR TARTLER†, PETER STOCKL§, LEO BINDER§ UND HELMUT HONIG

*Institut für Organische Chemie und Organisch-chemische Technologie der Technischen
Hochschule in Graz, 8010 Graz (Österreich)*

(Eingegangen am 11. Dezember 1972; angenommen am 23. Januar 1973)

ABSTRACT

Acylation of 2-amino-1,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-2-deoxy- α -D-glucopyranose yielded various 2-acylamido-1,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-2-deoxy- α -D-glucopyranoses, which on treatment with hydrogen bromide-acetic acid gave halogenoses, oxazolinium bromides or 2-bromo-oxazolidinium bromides depending on the *N*-acyl substituent. It was found that acetyl bromide-hydrogen bromide is a particularly suited reagent for such transformations.

ZUSAMMENFASSUNG

Durch Acylierung von 2-Amino-1,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-2-desoxy- α -D-glucopyranose wurden verschiedene *N*-Acylderivate gewonnen und mit Bromwasserstoff-Eisessig umgesetzt, wobei in Abhängigkeit von der Art der *N*-Acylgruppen Halogenosen, Oxazoliniumbromide oder 2-Brom-oxazolidiniumbromide erhalten wurden. In Acetylchlorid-Bromwasserstoff wurde ein besonders geeignetes Reagens für solche Reaktionen gefunden.

EINLEITUNG

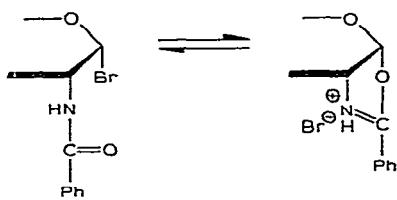
In einer früheren Untersuchung¹ haben wir an den Reaktionsprodukten aus 1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-(bzw. 1,3,4,6-Tetra-*O*-benzoyl)-2-benzamido-2-desoxy-D-glucopyranose (**1** bzw. **2**) und Bromwasserstoff eine lösungsmittelabhängige, reversible Isomerisierung zwischen 3,4,6-Tri-*O*-acyl-2-arylamido-2-desoxy- α -D-glucopyranosylbromiden und 2-Aryl-(3',4',6'-tri-*O*-acyl-1',2'-didesoxy-D-glucopyrano)-(2',1':4,5)-2-oxazoliniumbromiden durch Messung der Leitfähigkeiten und der optischen Drehwerte festgestellt.

Der Nachweis solcher Isomerisierungen ist auch infrarotspektroskopisch im Bereich von 3400-1500 cm⁻¹ zu verfolgen, was bisher unbeachtet geblieben ist².

*Für 11. Mitt. siehe Zit. 1.

†Auszug aus der Dissertation, Technische Hochschule in Graz (1972).

§Auszug aus den Diplomarbeiten, Technische Hochschule in Graz (1969 bzw. 1970).



1,3,4,6-Tetra-*O*-acyl-2-acylamido-2-desoxy- α -D-glucopyranosen geben mit Bromwasserstoff entweder 2-Acylamido-2-desoxy- α -D-glucopyranosylbromide oder Oxazoliniumbromide, was offenbar von der Struktur der Substituenten bestimmt wird. Aus diesem Grunde schien die Untersuchung weiterer Glucosaminderivate in dieser Reaktion von besonderem Interesse.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Durch Acylierung von 2-Amino-tetra-*O*-benzoyl-2-desoxy- α -D-glucopyranose (49), für welche eine brauchbare Darstellungsmethode angegeben wird, erhielt man die in Tabelle I zusammengefaßten 2-Acylamido-1,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosen.

Produkte der Reaktion mit Bromwasserstoff-Eisessig. — Aus den in Tabelle I

TABELLE I

2-ACYLAМИDO-1,3,4,6-TETRA-*O*-BENZOYL-2-DESOXY- α -D-GLUCOPYRANOSEN

Acylgruppe	Schmp. (°)	$[\alpha]_D^{20a}$	Ausbeute (%)
Benzoyl ^b (2)	219–221	–4,7	41
p-Fluorbenzoyl (3)	174–176	+139,5	84
m-Fluorbenzoyl (4)	192–194	+141,7	75
p-Chlorbenzoyl (5)	191–192	+169,4	81
m-Chlorbenzoyl (6)	200–201	+145,0	83
p-Brombenzoyl (7)	204	+147,7	83
m-Brombenzoyl (8)	198	+137,3	70
p-Nitrobenzoyl (9)	180–183	+170,0	71
m-Nitrobenzoyl (10)	209–211	+134,3	78
p-Methylbenzoyl (11)	185	+166,7	85
m-Methylbenzoyl (12)	183–184	+93,4	80
m-Methoxybenzoyl (13)	158–159	+135,5	86
Acetyl (14)	126–129	+84,5	88
Chloracetyl (15)	192–194	+91,8	75
Dichloracetyl (16)	180–183	+73,0	89
Trichloracetyl (17)	182–184	+62,0	79
Phenylacetyl (18)	162–164	+99,7	86
Diphenylacetyl (19)	187–189	+70,6	87
Trimethylacetyl (20)	178–179	+68,8	78
Propionyl ^c (21)	Öl		69
Trifluoracetyl ^c (22)	173–175	+66,8	64
p-Methoxybenzoyl ^c (23)	182–183	+174,1	93
p-Benzamidobenzoyl ^c (24)	171–173	+124,6	83

^a c 1, Chloroform. ^b Dieses Produkt hat β -D-Konfiguration. ^c Wurde nach der üblichen Acylierungsmethode in Pyridin hergestellt.

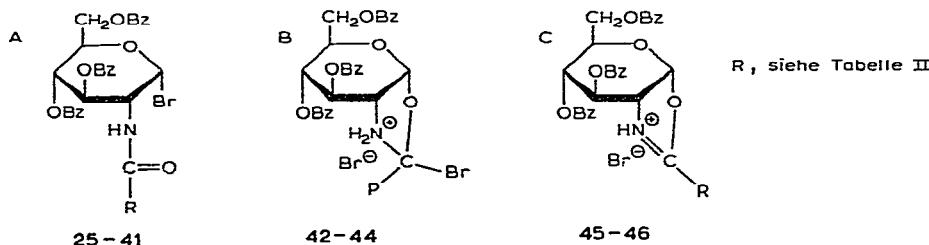
TABELLE II

PRODUKTE DER REAKTION MIT BROMWASSERSTOFF-EISESSIG

Produkte R =	Ausgangs- produkte	Reak- tions- zeit (h)	Kristalli- sationsmittel ^a	Aus- beute (%)	Schmp. (°)	Bromgehalt ^b	
						Ber.	Gef.
(A) 2-Acylamido-3,4,6-tri-O-benzoyl-2-desoxy-α-D-glucopyranosylbromide							
Phenyl (25)	2	6,5	DE (30)	67	130–132	12,13	11,91
p-Fluorphenyl (26)	3	6	BZ (5)	69	107–109	11,81	11,21
			DI (40)				
m-Fluorphenyl (27)	4	7	DE (20)	85	128–131	11,81	11,34
p-Chlorphenyl (28)	5	5	DE (30)	60	108–111	11,53	10,88
m-Chlorphenyl (29)	6	6	DE (35)	56	129–130	11,53	11,50
p-Bromphenyl (30)	7	13	DE (50)	72	109–111	10,84	10,29 ^c
m-Bromphenyl (31)	8	6	DE (25)	49	100–101	10,84	10,33 ^c
			PÄ (15)				
p-Nitrophenyl (32)	9	6,5	DE (27)	36	109–110	11,36	10,89
m-Nitrophenyl (33)	10	5,5	DE (40)	32	102–104	11,36	11,11
p-Toluyl (34)	11	5	DE (85)	45	128–130	11,88	11,26
m-Toluyl (35)	12	5,5	DE (75)	46	101–103	11,88	11,40
m-Methoxyphenyl (36)	13	6	DE (50)	51	101–103	11,61	11,34
Dichlormethyl (37)	16	4,5	DE (15)	48	132–134	12,01	11,79
Trichlormethyl (38)	17	5	DI (3)	93	148–151	11,42	11,18
			PÄ (40)				
Diphenylmethyl (39)	19	4,5	DI (50)	90	131–133	10,68	10,40
tert-Butyl (40)	20	3,5	BZ (4)	90	123–125	12,52	12,25
			PÄ (35)				
Trifluormethyl (41)	22	7	PÄ (30)	46	135–137	12,29	11,98
(B) 2-Alkyl-2-brom-(3',4',6'-tri-O-benzoyl-1',2'-didesoxy-D-glucopyrano)-(2',1':4,5)-oxazolidinium- bromide							
Methyl (42)	14	3,5	PÄ (20)	87	128–130	23,60	23,51
Chlormethyl ^d (43)	15	8	DE (20)			22,49	20,50
Äthyl (44)	21	6	DE (15)	28	124–130	23,12	22,96
(C) 2-Aryl-(3',4',6'-tri-O-benzoyl-1',2'-didesoxy-D-glucopyrano)-(2',1':4,5)-2-oxazoliniumbromide							
p-Methoxyphenyl ^e (45)	23	6	DE (50)	75	99–102	11,61	11,22
p-Benzamidophenyl ^f (46)	24	18	DE (50)	91	121–123	10,28	10,66
(AC)							
Benzyl (47)	18	15	DE (40)	27	125–160	11,88	11,21

^aIn Klammern: ml/Ansatz; Abkürzungen: DE, Diathyläther; PÄ, Petroläther (40–60°); DI, Diisopropyläther; BZ, Benzol. ^bDie Bromgehalte bestimmte man an den Proben, die vorher bei Zimmertemperatur mit wässrigem Äthanol 5 h lang stehen gelassen wurden. ^cDie Methode erfasst nur das an C-1 gebundene Halogen. ^dWandelte sich im festen Zustand unter Abgabe von Bromwasserstoff in 3,4,6-Tri-O-benzoyl-2-chloracetamido-2-desoxy- α -D-glucopyranosylbromid um. ^eI.R.: 1626 cm⁻¹ (C=N). ^fI.R.: 1630 cm⁻¹ (C=N).

aufgeführten 2-Acylamido-1,3,4,6-tetra-O-benzoyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosen (**2–24**) erhielten wir drei prinzipiell verschiedene Verbindungstypen: (A) 2-Acylamido-3,4,6-tri-O-benzoyl-2-deoxy- α -D-glucopyranosylbromide, (B) 2-Alkyl-2-brom-(3',4',6'-tri-O-benzoyl-1',2'-didesoxy-D-glucopyrano)-(2',1':4,5)-oxazolidiniumbromide, (C) 2-Aryl-(3',4',6'-tri-O-benzoyl-1',2'-didesoxy-D-glucopyrano)-(2',1':4,5)-2-oxazoliniumbromide (Tabelle II).



Reaktionen mit Bromwasserstoff in Acetylchlorid. — Bei der erstmaligen Beschreibung von 2-Acetamido-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosylbromid aus 2-Acetamido-1,3,4,6-tetra-O-acetyl- α,β -D-glucopyranose mit Bromwasserstoff-Eisessig entwickelten Micheel und Mitarbeiter³ die Vorstellung der Isomerisierung von Halogenosen zu Oxazoliniumsalzen in Gegenwart von Feuchtigkeit. Eine Katalyse dieser Reaktion durch Wasser ist nach unseren Erfahrungen mit Sicherheit nicht anzunehmen, was durch das folgende Ergebnis untermauert wird. Beim Umsatz von 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-benzamido-2-desoxy-D-glucopyranose mit Bromwasserstoff-Acetylchlorid wird genau wie mit Bromwasserstoff-Eisessig unmittelbar das 2-Phenyl-[3',4',6'-tri-O-acetyl-1',2'-didesoxy-D-glucopyrano]-[2',1':4,5]-2-oxazoliniumbromid als einziges Reaktionsprodukt erhalten. 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-benzamido-2-desoxy- α -D-glucopyranosylbromid ist also nicht ein Zwischenprodukt dieser Reaktion. Unter den gleichen Bedingungen gelang eine wesentlich verbesserte und vereinfachte Darstellung von 2-Benzamido-3,4,6-tri-O-benzoyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosylbromid.

Die Auswahl der Verbindungen in Tabelle I wurde im Hinblick auf induktive, mesomere und sterische Effekte in den N-Acylgruppen vorgenommen. Aus den Strukturen der in Tabelle II zusammengestellten Reaktionsprodukte kann folgende Tendenz abgeleitet werden: (a) Alle Benzamidoderivat mit induktiven bzw. mesomeren Substituenten bilden wie das im Phenylkern unsubstituierte Derivat Halogenosen. Das gleiche Ergebnis wird bei Acetamidoderivaten mit mehreren induktiven Substituenten (37, 38 und 41) beobachtet, während die Bildung von 39 und 40 auf ausgeprägte sterische Einflüsse ihrer N-Acylgruppen zurückzuführen sein wird. (b) 2-Bromoxazolidiniumbromide entstehen offenbar nur dann, wenn sterische und elektronische Einflüsse weitgehend fehlen. (c) Die Bildung der Verbindungen 45 und 46 muß mit der positiv mesomeren Wirkung der p-Methoxy- bzw. der p-Benzamidogruppe zusammenhängen. Die Benutzung von Acetylchlorid-Bromwasserstoff für die Synthese solcher Verbindungen stellt eine wesentliche Vereinfachung und Verbesserung gegenüber dem System Bromwasserstoff-Eisessig dar und wird die Gewinnung hydrolyseempfindlicher Halogenosen und dazu isomerer Oxazoliniumsalze erleichtern.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Methoden. — Die DC-Untersuchungen wurden auf Kieselgel G (Merck) vorgenommen. Die i.r. Messungen wurden mit einem Beckman IR-33 durch-

geführt. Alle Drehwerte wurden mit dem lichtelektrischen Polarimeter Perkin-Elmer, Mod. 141, gemessen. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

1,3,4,6-Tetra-O-benzoyl-2-benzyloxycarbonylamino-2-desoxy- α -D-glucopyranose^{4,5} (48). — Eine eisgekühlte Lösung von 2-Benzylloxycarbonylamino-2-desoxy- α , β -D-glucopyranose⁶ (20 g, 64 mmol) in absolut. Pyridin (40 ml) und absolut. Chloroform (200 ml) versetzt man innerhalb von 15 min mit Benzoylchlorid (60 ml, 42,6 mmol) in absolut. Chloroform (60 ml) unter Rühren. Nach 15 h bei 0° wird in eine Lösung aus Kaliumhydrogensulfat (80 g) und Wasser (5 l) gegossen und nach Zusatz von Chloroform (400 ml) weitere 5 h gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Natriumhydrogencarbonat und Wasser behandelt, über Natriumsulfat getrocknet und mit Tetrachlorkohlenstoff nach einmaliger Kieselgelbehandlung zur Kristallisation gebracht. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Tetrachlorkohlenstoff erhält man anomerenreines **48** (22,7 g, 48,5%), Schmp. 89–92°, $[\alpha]_D^{20} +94,3^\circ$ (*c* 1, Chloroform).

2-Amino-1,3,4,6-tetra-O-benzoyl-2-desoxy- α -D-glucopyranose. Hydrobromide⁴ (49). — Durch Hydrierung von **48** (27,5 g, 38 mmol) in einer Lösung aus p-Dioxan (83 ml), Methanol (415 ml) und Bromwasserstoffsäure (47,8%ig, 5,5 ml, 50 mmol) mit Palladium-Kohle (10%ig, 11,5 g) erhielt man nach vierstündiger Reaktionszeit nach Abdampfen des Lösungsmittels und Versetzen mit Äther **49** (20 g, 78%), Schmp. 196° (Zers.), $[\alpha]_D^{20} +65^\circ$ (*c* 1, Äthanol).

Allgemeine Vorschrift für die Darstellung von 2-Acylamido-1,3,4,6-tetra-O-benzoyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosen (2–24). — Zu einer Mischung von **49** (7 g, 10 mmol), dem entsprechenden Säurechlorid (30 mmol), Chloroform (120 ml) und Wasser (50 ml) wird unter Rühren innerhalb von 40–60 min gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung (120 ml) getropft. Nach dreistündigem Rühren wird die abgetrennte Chloroformphase mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und der nach Abdampfen des Lösungsmittels erhaltene Sirup mit Äthanol (96%ig) zur Kristallisation gebracht. Daten sind in Tabelle I angegeben.

Allgemeine Vorschrift für die Reaktionen mit Bromwasserstoff-Eisessig. — **2-Acylamido-3,4,6-tri-O-benzoyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosylbromide (25–47).** Unter Feuchtigkeitsauschluß werden die Produkte **2–24** (2 g) mit Bromwasserstoff-Eisessig-Lösung (ca. 40%ig, 25 g) behandelt. Nach Abdampfen des Eisessigs über Kaliumhydroxyd *in vacuo* wird der erhaltene Sirup zur Kristallisation gebracht. Physikalische Daten, Ausbeuten, Reaktionszeiten und Lösungsmittel sind in Tabelle II angegeben. Die Struktur der auf diesem Wege erhaltenen Produkte wurde durch i.r.-spektroskopische, polarimetrische und konduktometrische Messungen sichergestellt.

2-Benzamido-1,3,4,6-tetra-O-benzoyl-2-desoxy- β -D-glucopyranose^{4,7} (2). — Diese Verbindung wurde nach einem modifizierten Verfahren von Levene⁸ dargestellt. Zu einer eisgekühlten Mischung von 2-Amino-2-desoxy-D-glucose-hydrochlorid (30 g, 139 mmol), Natronlauge (45,6 g, 1,139 mol), Wasser (200 ml) und Chloroform (200 ml) tropft man unter Rühren innerhalb von 100 min Benzoylchlorid (115 ml, 1 mol). Nach Zusatz von Chloroform (100 ml) wird weitere 25 h und nach Zugabe

von Chloroform (300 ml) und Natriumhydrogencarbonatlösung (1,5 %ig, 1,5 l) noch weitere 5 h in der Kälte gerührt. Die Chloroformphase behandelt man bis zur klaren Phasentrennung mit Hydrogencarbonatlösung, wäscht mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat, worauf nach Entfernen des Lösungsmittels bei Behandeln des Öls mit 2:1 Äthanol-Chloroform **2** (39,8 g, 41 %), Schmp. 219–221°, $[\alpha]_D^{20}$ -4,7° (c 1, Chloroform), als reines β -Anomer erhalten wird.

*Reaktionen von 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-benzamido-2-desoxy- α,β - und 2-Benzamido-1,3,4,6-tetra-O-benzoyl-2-desoxy- β -D-glucopyranose (**1** und **2**) mit Acetylchlorid-Bromwasserstoff.* — Eine auf –15° gekühlte Lösung von **1** bzw. **2** (2 g, 42 bzw. 29 mmol) in Acetylchlorid (30 ml) wird unter Feuchtigkeitsausschluß mit Bromwasserstoff gesättigt und gut verschlossen. Nach 15 h bei Zimmertemperatur wird das Acetylchlorid in *vacuo* entfernt und der ölige Rückstand mit absol. Äther bzw. Äther-Petroläther zur Kristallisation gebracht. Die physikalischen Daten des entstandenen 2-Phenyl-(3',4',6'-tri-O-acetyl-1',2'-didesoxy-D-glucopyrano)-(2'1':4,5)-2-oxazoliniumbromids bzw. 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-benzamido-2-desoxy-D-glucopyranosylbromids stimmen mit den in der Literatur^{4,7} angegebene überein; die Ausbeuten liegen zwischen 85 und 90 %.

DANK

Wir danken dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung in Wien für die großzügige finanzielle Unterstützung im Rahmen des Forschungsförderungsprogrammes Nr. 990.

LITERATUR

- 1 H. WEIDMANN, D. TARTLER, P. STÖCKL UND H. HÖNIG, *Monatsh. Chem.*, 103 (1972) 883.
- 2 F. MICHEEL, F.-P. VAN DE KAMP UND H. PETERSEN, *Chem. Ber.*, 90 (1957) 521; F. MICHEEL UND H. KÖCHLING, *Chem. Ber.*, 90 (1957) 1597.
- 3 F. MICHEEL UND H. PETERSEN, *Chem. Ber.*, 92 (1959) 298.
- 4 H. WEIDMANN UND H. K. ZIMMERMAN JR., *Ann.*, 633 (1960) 198.
- 5 H. WEIDMANN UND H. K. ZIMMERMAN JR., *Chem. Ber.*, 92 (1959) 1523.
- 6 E. CHARGAFF UND M. BOVARNICK, *J. Biol. Chem.*, 118 (1937) 421.
- 7 F. MICHEEL UND H. KÖCHLING, *Chem. Ber.*, 92 (1959) 2832.
- 8 P. A. LEVENE, *J. Biol. Chem.*, 26 (1916) 155.