

Note

REAKTIONEN DES D-GLUCOSAMINS

13. MITT * ISOMERISIERUNGEN VON 2-METHYL(ODER PHENYL)-(1',2'-DIDESOXY- α -D-GLUCOPYRANO)[2',1' 4,5]2-OXAZOLINIUMHALOGENIDEN ZU 2-ACYLAMIDO-2-DESOXY- α -D-GLUCOPYRANOSYLHALOGENIDEN†

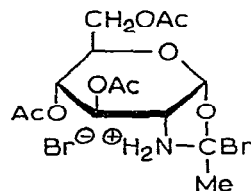
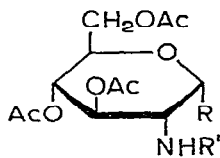
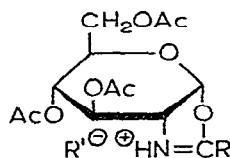
HANS WEIDMANN, PETER STOCKL, DIETMAR TARTLER UND HELMUT HONIG

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

(Eingegangen am 4. Januar 1973, angenommen in revidierter Form am 29. Mai 1973)

Bisher wurden 2-Alkyl(oder Aryl)[1',2' 4,5]2-oxazoline mit D-Galacto-, D-Gluco- und D-Manno-konfiguration auf verschiedenen Wegen erhalten²⁻⁴. Von besonderem Interesse sind jedoch ihre halogenwasserstoffsäuren Salze^{1,3}, die in Lösung in verschiedenem Ausmaß zu den entsprechenden 2-Acylamido-2-desoxy- α -D-glucopyranosylhalogeniden isomerisieren, was wir kürzlich durch Änderung der Leitfähigkeit und des optischen Drehvermögens nachweisen konnten⁸. Während verschiedenste Verbindungen vorstehenden Typs bereits beschrieben sind^{3,5,6}, waren direkte Isomerenpaare für eine eingehendere Untersuchung dieser Erscheinung bisher unbekannt. In der vorliegenden Arbeit wird nun über die Synthese von 2-Methyl-(3',4',6'-tri-O-acetyl-1',2'-didesoxy- α -D-glucopyrano)[2',1' 4,5]2-oxazoliniumbromid (1), 2-Phenyl-(3',4',6'-tri-O-acetyl-1',2'-didesoxy- α -D-glucopyrano)[2',1' 4,5]2-oxazoliniumchlorid (2) und 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-benzamido-2-desoxy- α -D-glucopyranosylbromid (4) berichtet.

Bei der Reaktion von 2-Acetamido-1,3,4,6-tetra-O-acetyl-2-desoxy-D-glucopyranose mit molaren Mengen Bromwasserstoff erhielten Micheel und Petersen⁷



- 1 R = Me, R' = Br
2 R = Ph, R' = Cl
3 R = Ph, R' = Br

- 4 R = Br, R' = Bz
5 R = Br, R' = Ac
6 R = Cl, R' = Bz

7

*12 Mitt., siehe Zit. 1.

†Auszug aus der Dissertation von P S, Technische Hochschule in Graz (1972)

unmittelbar 2-Acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosylbromid (**5**) Mit hoher Konzentration an Reagens entstand jedoch primär 2-Brom-2-methyl-(3',4',6'-tri-*O*-acetyl-1',2'-dideoxy- α -D-glucopyrano)[2',1' 4,5]oxazolidiniumbromid (**7**), aus welchem in Athanol **5** isoliert wurde

Bei der Nacharbeitung vorstehender Literaturangaben erhielten wir ebenfalls kristallisiertes **7**, das jedoch im Gegensatz zu den dafür angegebenen konstanten Daten⁷ abwärts mutarotierte (Abb 1) Abb 2 zeigt die durch Abspaltung von Bromwasserstoff bedingte schnelle Zunahme der Leitfähigkeit unter Bildung des nachstehend beschriebenen **1**, welches seinerseits zu **5** isomerisiert

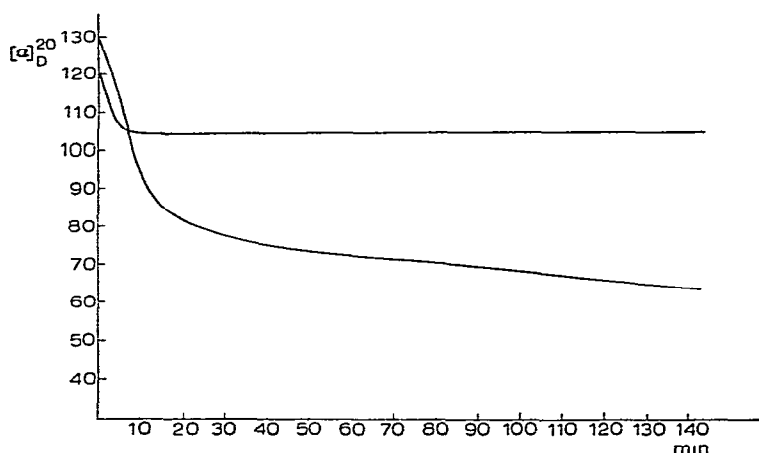


Abb 1 Mutarotation von 2-Brom-2-methyl-(3',4',6'-tri-*O*-acetyl-1',2'-dideoxy- α -D-glucopyrano)-[2',1' 4,5]oxazolidiniumbromid (**7**) in Chloroform (c 2,4, obere Kurve) und in Aceton (c 3,5, untere Kurve)

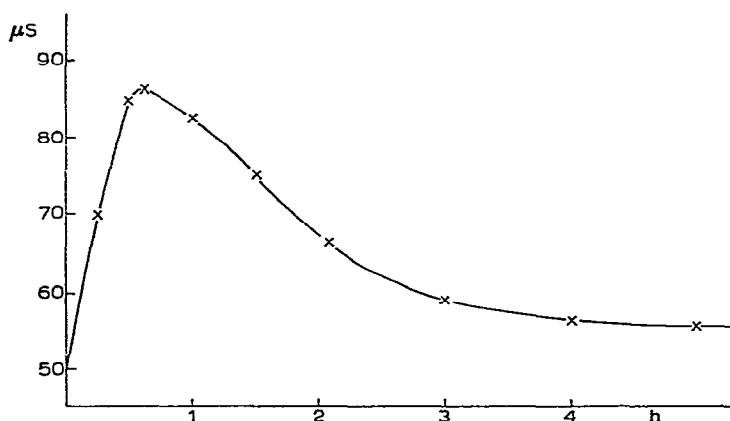


Abb 2 Veränderung der Leitfähigkeit einer 7,7mm Lösung von 2-Brom-2-methyl-(3',4',6'-tri-*O*-acetyl-1',2'-dideoxy- α -D-glucopyrano)[2',1' 4,5]oxazolidiniumbromid (**7**) in Aceton.

Bei der Behandlung von 2-Acetamido-1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-desoxy- α -(bzw β -)D-glucopyranose mit Bromwasserstoff in Eisessig oder Acetyl bromid¹ und Digerieren des verbleibenden Ruckstands mit absol Ather erhielten wir jedoch in ausgezeichneter Ausbeute das fruher nur als nichtfaßbares Zwischenprodukt postulierte⁷ **1** als unmittelbares Reaktionsprodukt Seine Bildung aus primär entstandenem **4** durch Feuchtigkeit ist unter diesen Bedingungen sicher auszuschließen^{1 7} Wie aus den Abb 3 und 4 ersichtlich, unterliegt **1** in Chloroform oder Aceton einer schnellen

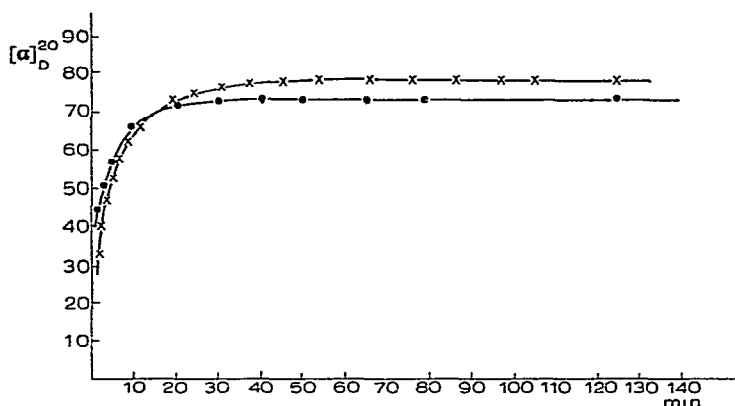


Abb 3 Mutarotation von 2-Methyl-(3',4',6'-tri-*O*-acetyl-1',2'-didesoxy- α -D-glucopyrano)-[2',1' 4,5]2-oxazolinumbromid (**1**) in Chloroform (c 1,0, ●—●) und in Aceton (c 1,9, ×—×)

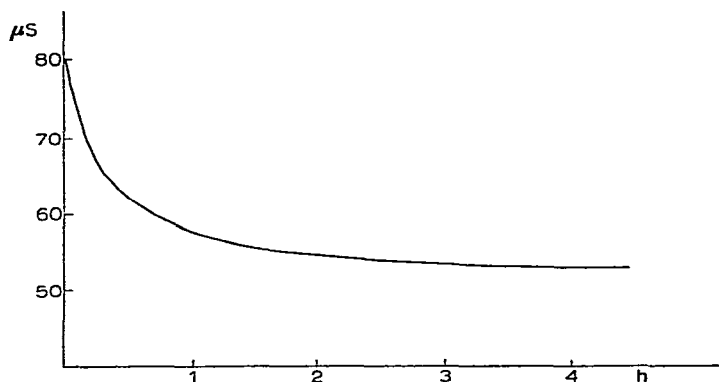


Abb 4 Veränderung der Leitfähigkeit einer 6,2mm Lösung von 2-Methyl-(3',4',6'-tri-*O*-acetyl-1',2'-didesoxy- α -D-glucopyrano)-[2',1' 4,5]2-oxazolinumbromid (**1**) in Aceton

Aufwärtsmutarotation und parallel dazu sinkt seine Leitfähigkeit Dieses Verhalten ist im volligen Einklang mit dem bereits untersuchten 2-Phenyl-(3',4',6'-tri-*O*-acetyl-1',2'-didesoxy- α -D-glucopyrano)-[2',1' 4,5]2-oxazolinumbromid^{3,8} (**3**) (Vgl Abb 5 und 6).

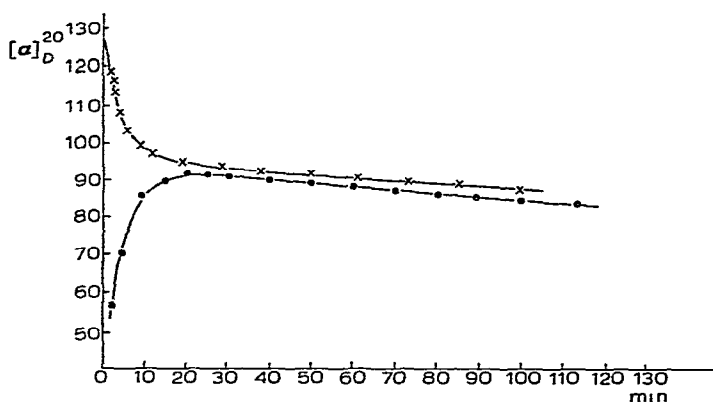


Abb 5 Mutarotation von 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-2-benzamido-2-desoxy- α -D-glucopyranosylbromid (4) in Aceton (*c* 0,5; \times — \times) und von 2-Phenyl-(3',4',6'-tri-*O*-acetyl-1',2'-didesoxy- α -D-glucopyrano)-[2',1' 4,5]2-oxazoliniumbromid (3) in Aceton (*c* 2,5; ●—●)

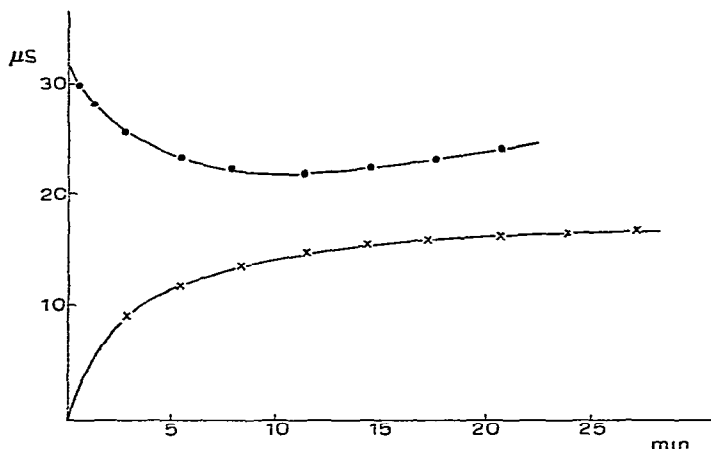


Abb 6 Veränderung der Leitfähigkeit einer 5mm Lösung von 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-2-benzamido-2-desoxy- α -D-glucopyranosylbromid (4) in Aceton (\times — \times) und einer 2,4mm Lösung von 2-Phenyl-(3',4',6'-tri-*O*-acetyl-1',2'-didesoxy- α -D-glucopyrano)-[2',1' 4,5]2-oxazoliniumbromid (3) in Aceton (●—●)

Durch Behandeln von **1** mit Triäthylamin in Äther wurde die zugehörige freie Base erhalten, welche mit einem auf anderem Wege^{4,9} gewonnenen Material identisch war. Seine Reaktion mit Phenol lieferte das bekannte Phenyl-2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-desoxy- β -D-glucopyranosid¹¹ und mit Bromwasserstoff wurde **1** zurückgebildet.

Die Bildung von 2-Acylamido-2-desoxy- α -D-glucopyranosylchloriden wurde durch Reaktion von Chlorwasserstoff mit peracylierten Glucosaminen^{3,5,12} sowie aus 2-Phenyl-(3',4',6'-tri-*O*-acetyl-1',2'-didesoxy- α -D-glucopyrano)-[2',1' 4,5]2-oxazolin beschrieben¹². Letztere Verbindung bildet jedoch primär das entsprechende

2-Phenyl-(3',4',6'-tri-*O*-acetyl-1',2'-didesoxy- α -D-glucopyrano)[2',1' 4,5]2-oxazoliniumchlorid (2) in reiner, kristalliner Form. Durch Isolierung von 5, 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-2-benzamido-2-desoxy- α -D-glucopyranosylbromid und -chlorid (4 und 6) aus 1, 3 und 2 konnte nun der direkte Nachweis der bisher postulierten (Abb. 3–6) reversiblen Isomerisierungen auf präparativem Wege erbracht werden. Während an den vorstehenden Verbindungen 4–6 in den für die Polarimetrie bzw. i.r.-Spektroskopie üblichen Konzentrationen in Chloroform keine Reversibilität beobachtet wird, mutarotiert 4 in Aceton (Abb. 5) und zeigt parallel dazu steigende Leitfähigkeit (Abb. 6). Verbindung 6 zeigt diese Erscheinung erst deutlich in Dimethylsulfoxyd.

Zur Identifizierung von Halogenosen bzw. Oxazoliniumbromiden, abgeleitet von 2-Amino-2-desoxy-D-glucopyranosen, wurden bisher bevorzugt infrarotspektroskopische Untersuchungen herangezogen^{3,6}. Aus dem für 3 angegebenen i.r.-Spektrum in Chloroform³ erhielten wir durch Identifizierung von Amid-I- und Amid-II-Banden (1650 bzw. 1510 cm^{-1}) einen ersten Hinweis für das Vorliegen von Isomerengemischen. Mit der Reindarstellung von 4 eröffnete sich erstmals die Möglichkeit, infrarotspektroskopische Untersuchungen an einem Oxazoliniumsalz neben der dazu isomeren Halogenose durchzuführen. Während 3 und sein Isomeres für ihre Strukturen charakteristische Spektren zeigen, sind die i.r.-Spektren ihrer Gemische in Kaliumbromid völlig uncharakteristisch für die Zusammensetzung. Bereits beim Vorliegen von nur 20% 4 läßt sich die Gegenwart von 3 nicht mehr erkennen. Ebenso täuschen polarimetrisch als Gemische erkannte Lösungen von 1 und 5 im i.r.-Spektrum das Vorliegen von reinem 5 vor. Demnach ist die i.r.-Spektroskopie zum Nachweis der primär gebildeten Reaktionsprodukte von Peracylglucosaminen mit Bromwasserstoff nur beschränkt geeignet.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Methoden — Die Dunnschicht-Untersuchungen wurden auf Kieselgel G (Merck Darmstadt, Deutschland) vorgenommen. Die infrarotspektroskopischen Messungen wurden mit einem Beckmann IR-33-Gerät durchgeführt. Alle Drehwerte wurden mit einem lichtelektrischen Polarimeter Perkin-Elmer, Mod. 141, gemessen. Die konduktometrischen Messungen wurden in einer schon früher beschriebenen Meßanordnung⁸ durchgeführt. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

*2-Methyl-(3',4',6'-tri-*O*-acetyl-1',2'-didesoxy- α -D-glucopyrano)[2',1' 4,5]2-oxazoliniumbromid (1)* — A. Eine auf -15° gekühlte und mit Bromwasserstoff gesättigte Suspension von 2-Acetamido-1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-desoxy- β -D-glucopyranose¹⁰ (2 g, 5,1 mmol) in Acetylbromid (30 ml) beließ man 24 h lang bei Zimmertemperatur, entfernte das Reagens in Vakuum und dampfte mit absol. Benzol (20 ml) nach Digerieren mit absol. Äther (50 ml) lieferte in 81%iger Ausbeute 1, Schmp. uncharakteristisch 80–85° (Zers.), für Mutarotation und Leitfähigkeit, siehe Abb. 3 und 4, das i.r.-Spektrum in Chloroform zeigt unmittelbar nach Auflösen von 1 eine schnelle Zunahme der Banden bei 1690 und 1510 cm^{-1} (Amid-I- und Amid-II) auf Kosten einer Bande bei 1660 cm^{-1} .

Anal Ber für $C_{14}H_{19}NO_8$ HBr (410,2). C, 41,00, H, 4,91, Br, 19,48 Gef C, 39,89, H, 5,01, Br, 19,25

B Bei Verwendung von Bromwasserstoff in Eisessig⁷, Entfernung des Reagenses im Vakuum und mehrfachem Nachdampfen mit Benzol erhielt man beim Verreiben mit absol Äther ein Produkt mit den selben Daten wie vorstehend

Nach Behandlung einer Suspension von **1** in absol. Äther mit einem Überschuß an Triäthylamin, Filtrieren und Eindampfen, entstand die Oxazolinbase mit einer Ausbeute von 70% Ihre physikalischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein⁴. In absol Äther wurde mit Bromwasserstoff **1** zurückgebildet, und mit Phenol entstand daraus Phenyl-2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-desoxy- β -D-glucopyranosid in einer Ausbeute von 30% (eine Ausbeute von 72% (Zit. 11) konnte nicht reproduziert werden)

2-Phenyl-(3',4',6'-tri-O-acetyl-1',2'-didesoxy- α -D-glucopyrano)[2',1' 4,5]2-oxazoliniumchlorid (2) — Beim Einleiten (unter Rühren) eines Überschusses an Chlorwasserstoff in die Lösung von 2-Phenyl-(3',4',6'-tri-*O*-acetyl-1',2'-didesoxy- α -D-glucopyrano)[2',1' 4,5]2-oxazolin^{4,13} (2 g, 4,7 mmol) in absol Äther (30 ml) kristallisierte **2** aus (1,9 g, 95%), Schmp 125° (Zers), $[\alpha]_D^{20} + 22^\circ \rightarrow 137^\circ$ (15 h, c 1,8, Chloroform), i r -Daten: $\nu_{\max}^{CHCl_3}$ 1750 (Ester), und 1635 cm^{-1} [C=N-, nimmt unter Bildung von Amid-I- (1663 cm^{-1}) und Amid-II-Banden (1505 cm^{-1}) ab], nach 60 min lag ausschließlich das Spektrum von **6** vor

Anal Ber. für $C_{19}H_{21}NO_8$ HCl (427,9) C, 53,94, H, 5,18, Cl, 8,29 Gef C, 53,22, H, 5,27, Cl, 8,10

3,4,6-Tri-O-acetyl-2-benzamido-2-desoxy- α -D-glucopyranosylbromid (4) — Eine Lösung von **3** (1 g, 2,2 mmol) in absol Chloroform (5 ml) versetzte man nach 1 h mit absol Petroläther (50 ml, 40–60°), filtrierte und wusch den Rückstand mit absol Petroläther (30 ml) nach Im Verlauf einiger Stunden kristallisierte **4** aus (300 mg, 30%), Schmp 104° (Zers), $[\alpha]_D^{20} + 166^\circ$ (c 1, Chloroform), es kann aus Äther-Petroläther umkristallisiert werden; d c R_F 0,85 (Äther, Kieselgel), i r -Daten $\nu_{\max}^{CHCl_3}$ 1750 (*O*-Ac), 1670 und 1510 cm^{-1} (Amid-I- und Amid-II), 3450 cm^{-1} (N-H Streckschwingung), für das konduktometrische und polarimetrische Verhalten, siehe Abb 5 und 6

Anal Ber. für $C_{19}H_{22}BrNO_8$ (472,3) C, 48,32, H, 4,69, Br, 16,95. Gef C, 48,51, H, 4,95; Br, 16,30

2-Acetamido-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosylbromid (5) — Eine Lösung von **1** (200 mg, 0,49 mmol) in absol Chloroform (1 ml) versetzte man nach 1 h mit absol Äther (1 ml) und filtrierte nach kurzem Rühren ab Beim Verdünnen des Filtrats mit absol Petroläther (20 ml) bis zur Trübung kristallisierte **5** aus (50 mg, 25%), Schmp 89–91°, Lit⁷ Schmp 90° $[\alpha]_D^{20} + 148^\circ$ *

DANK

Wir danken dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung in

*Der angegebene Drehwert konnte nicht reproduziert werden

Wien für die großzügige finanzielle Unterstützung im Rahmen des Forschungsförderungsprogrammes Nr 990

LITERATUR

- 1 H WEIDMANN, D TARTLER, P STOCKL, L BINDER UND H. HONIG, *Carbohydr Res*, 29 (1973) 135
- 2 N PRAVDIC, T D INCH UND H G FLETCHER, JR, *J Org Chem*, 32 (1967) 1815, W L SALO UND H G FLETCHER, JR, *J Org Chem*, 33 (1968) 3585, W L SALO, *J Org Chem*, 34 (1969) 3189
- 3 F MICHEEL, F.-P VAN DE KAMP UND H PETERSEN, *Chem Ber*, 90 (1957) 521, F MICHEEL UND H KOCHLING, *Chem Ber*, 90 (1957) 1597
- 4 A Y KHORLIN, M L SHULMAN, S E ZURABYAN, I M PRIVALOVA UND Y L KOPAEVICH, *Izv Akad Nauk SSSR, Ser Khim*, (1968) 227, 2094
- 5 D HORTON, *Org Syn*, 46 (1966) 1
- 6 H WEIDMANN UND H K ZIMMERMAN, JR, *Ann* 633 (1960) 200, M L WOLFROM UND P J CONIGLIARO, *Carbohydr Res*, 11 (1969) 63.
- 7 F. MICHEEL UND H PETERSEN, *Chem Ber*, 92 (1959) 298.
- 8 H WEIDMANN, D TARTLER, P STOCKL UND H HONIG, *Monatsh Chem*, 103 (1972) 883.
- 9 K L MATTA UND O P BAHL, *Carbohydr Res*, 21 (1972) 460
- 10 O. WESTPHAL UND H HOLZMANN, *Ber*, 75 (1942) 1274
- 11 S E ZURABYAN, T S ANTONENKO UND A YA KHORLIN, *Izv Akad Nauk SSSR, Ser Khim*, 9 (1969) 2043
- 12 F. MICHEEL UND H KOCHLING, *Chem Ber*, 93 (1960) 2372
- 13 F MICHEEL UND H KOCHLING, *Chem Ber*, 92 (1959) 2832