

Gleichgewichte zwischen Acyl-brom-glucosaminen und Oxazoliniumbromiden

(Derivate des D-Glucosamins, 11. Mitt.¹)

Von

H. Weidmann, D. Tartler*, P. Stöckl* und H. Hönig

Aus dem Institut für Organische Chemie
und Organisch-chemische Technologie der Technischen Hochschule in Graz

Mit 4 Abbildungen

(Eingegangen am 5. August 1971)

Equilibria between Acyl-bromoglucosamines and Oxazolinium Bromides

2-Alkyl- and 2-aryl-4,5-[3,4,6-tri-O-acyl-D-glucopyrano]- Δ^2 -oxazolinium bromides are in a strongly solvent dependent equilibrium with the corresponding 1- α -bromo-3,4,6-tri-O-acyl-N-acyl-D-glucosamines.

The establishment of equilibrium was investigated in a variety of solvents with 2-phenyl-4,5-[3,4,6-tri-O-acetyl-D-glucopyrano]- Δ^2 -oxazoliniumbromide and 1- α -bromo-3,4,6-tri-O-benzoyl-N-benzoyl-D-glucosamine by IR spectroscopy, polarimetry, conductometry and titrimetry.

2-Alkyl- bzw. 2-Aryl-4,5-[3,4,6-tri-O-acyl-D-glucopyrano]- Δ^2 -oxazoliniumbromide stehen in einem von der Art des Lösungsmittels stark abhängigen Gleichgewicht mit den entsprechenden 1- α -Brom-3,4,6-tri-O-acyl-N-acyl-D-glucosaminen.

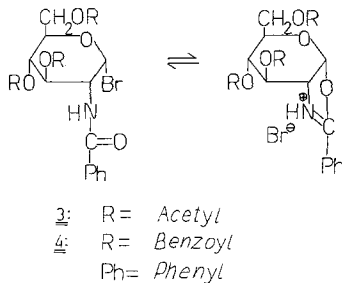
Die Gleichgewichtseinstellung wurde im speziellen ausgehend von 2-Phenyl-4,5-[3,4,6-tri-O-acetyl-D-glucopyrano]- Δ^2 -oxazoliniumbromid und 1- α -Brom-3,4,6-tri-O-benzoyl-N-benzoyl-D-glucosamin, in einer Reihe von Lösungsmitteln IR-spektroskopisch, polarimetrisch, konduktometrisch und titrimetrisch verfolgt.

Vor kurzer Zeit¹ haben wir über die Synthese einer Reihe von gemischt acetyliert-benzoylierten Glucosaminiden berichtet. Da zwischen Benzyl-3,4,6-tri-O-acetyl- und Benzyl-3,4,6-tri-O-benzoyl-N-benzoyl- β -D-glucosaminid keine konformativen Unterschiede festgestellt werden konnten, blieb die Frage nach der Ursache der Bildung verschiedener Produkte bei der Reaktion von einerseits 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-N-

* Auszug aus den Dissertationen, Technische Hochschule in Graz, 1972.

benzoyl-D-glucosamin (**1**) und andererseits 1,3,4,6-Tetra-O-benzoyl-N-benzoyl-D-glucosamin (**2**) mit HBr/Eisessig offen. Während nämlich im ersten Falle 2-Phenyl-4,5-[3,4,6-tri-O-acetyl-D-glucopyrano]- Δ^2 -oxazoliniumbromid (**3**) als einziges kristallines Reaktionsprodukt erhalten wurde, isolierte man im anderen Falle 1- α -Brom-3,4,6-tri-O-benzoyl-N-benzoyl-D-glucosamin (**4**)^{3, 4}.

Durch Analyse des von *Micheel* und Mitarb. angegebenen IR-Spektrums von **3** in CHCl_3 ² erhielten wir einen ersten Hinweis auf das Vorliegen von Gleichgewichten zwischen Oxazoliniumbromiden und 1-Brom-glucosaminen.



Man erkennt in diesem Spektrum neben einer Bande bei 1634 cm^{-1} für die C=N-Streckschwingung deutlich Amid-I- und Amid-II-Banden (1668 bzw. 1510 cm^{-1}), welche von obigen Autoren nicht in diesem Sinne interpretiert wurden. Bei der Nacharbeitung ihrer Versuche erhielten wir **3** als kristallines Material (Schmp. $126\text{--}128^\circ$; Lit. 110°), dessen Lösung in absol. CHCl_3 ein zeitlich veränderliches IR-Spektrum ergab. Bei sehr schnellem Arbeiten beobachtet man im IR eine rasche Verstärkung der Amid-I- und Amid-II-Banden bei 1668 bzw. 1510 cm^{-1} auf Kosten der C=N-Absorption. Nach etwa 2 Stdn. ist die Gleichgewichtseinstellung beendet.

Die Isolierung des noch unbekanntes, reinen 1- α -Brom-N-benzoyl-3,4,6-tri-O-acetyl-D-glucosamins gelang jedoch nicht.

Solche reversible Umlagerungen sind offenbar allgemeiner und wurden kürzlich an α -N-Acylamino-halogeniden genauer untersucht⁵.

Der Verlauf der Drehwertsänderung bei dieser Isomerisierung in verschiedenen Lösungsmitteln ist in Abb. 1 dargestellt. Die durch Extrapolation zu ermittelnde, tatsächliche spezifische Drehung von Verbindung **3** in CHCl_3 beträgt etwa -5° .

Der in der Literatur² für **3** angegebene spezifische Drehwert in Pyridin/ H_2O entspricht selbstverständlich demjenigen der freien Base⁶, wovon man sich leicht durch eine einfache Rechnung überzeugen kann.

Bei Lösungen von **3** in Nitromethan bzw. Aceton beobachtet man parallel zu den Mutarotationen einen Abfall der Leitfähigkeiten, was wieder mit der Bildung der 1- α -Brom-Verbindung auf Kosten des Oxazoliniumsalzes zu erklären ist (Abb. 2).

Unsere Messungen erlauben nur qualitative Aussagen, da die Konzentrationen der beiden Isomeren ohne Kenntnis der spezifischen Drehung von 1- α -Brom-3,4,6-tri-O-acetyl-N-benzoyl-D-glucosamin nicht ermittelt werden können. Das Oxazoliniumbromid läßt sich jedoch neben der Halogenose mit acetonisch-wäßr. AgNO₃-Lösung in Nitromethan bzw. Aceton potentiometrisch titrieren. Die bekannte Reaktion von 1- α -Brom-N-acyl-3,4,6-tri-

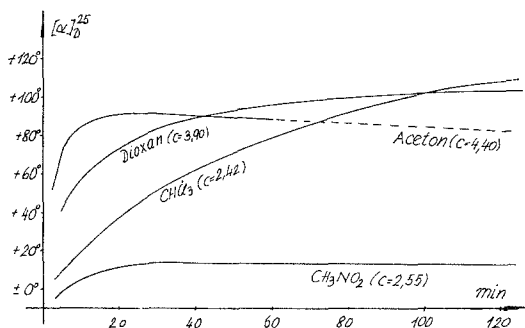


Abb. 1

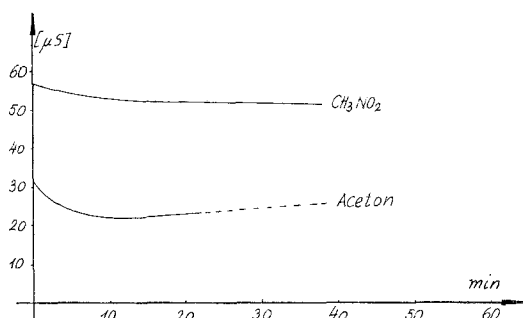


Abb. 2

O-acyl-D-glucosamin bzw. den daraus entstandenen Oxazoliniumbromiden mit H₂O zu 1- α -Acyl-glucosaminhydrobromiden⁴ verläuft im Verhältnis zur Titration vernachlässigbar langsam. Da man die spezif. Leitfähigkeit des 1- α -Brom-glucosaminderivates gegenüber der des Oxazoliniumbromides vernachlässigen kann, besteht zwischen der Änderung der Leitfähigkeit und den zu verschiedenen Zeiten titrimetrisch ermittelten Konzentrationen an Oxazoliniumbromid völlige Übereinstimmung.

Mit Hilfe dieser quantitativen Bestimmungsmethode konnten wir auch zeigen, daß durch eine Erhöhung der Bromidionenkonzentration, wie z. B. durch Zugabe von n-Butylammoniumbromid zu äquilibrierten Lösungen von **3** in Aceton oder Nitromethan, das Gleichgewicht in Richtung der 1- α -Brom-glucosaminderivate verschoben wird.

In Hinblick auf die vorstehend geschilderten Ergebnisse wurden Lösungen von **4** in absol. Aceton und Nitromethan konduktometrisch und in einer Reihe von Lösungsmitteln polarimetrisch vermessen. Erwartungsgemäß zeigte sich hier ein Anstieg der Leitfähigkeiten (Abb. 3) und, parallel dazu, Abwärtsmutarotation (Abb. 4). Man erkennt

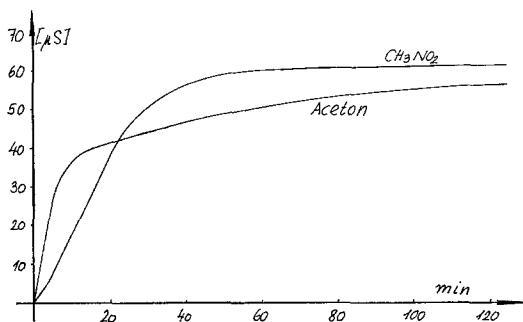


Abb. 3

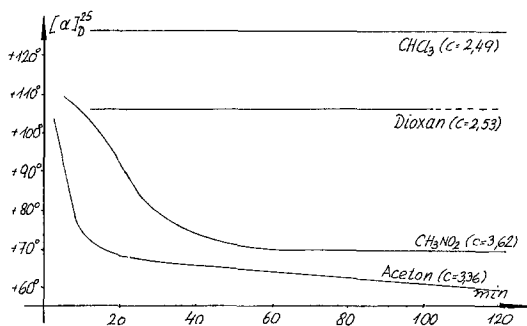


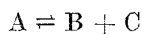
Abb. 4

deutlich eine Lösungsmittelabhängigkeit sowohl der Geschwindigkeit der Umlagerung als auch der Lage des Gleichgewichtes zwischen dem 1- α -Brom-glucosaminderivat und dem Oxazoliniumbromid. Auch in diesem Falle läßt sich die Konzentration an Oxazoliniumbromid zu beliebigen Zeiten während der Umlagerung titrimetrisch erfassen. Auf die langsame zeitliche Änderung der Enddrehwerte bzw. Endleitfähigkeiten bei den Isomerisierungen in Aceton, welche aus den Abb. 1—4 ersichtlich sind, wird in einer der folgenden Mitteilungen Bezug genommen werden.

Dampft man eine äquilibrierte Lösung von **3** in Nitromethan rasch ein, so erhält man ein Substanzgemisch, dessen IR-Spektrum in Nujol

sowohl Amid-I- und Amid-II- als auch C=N-Absorptionen zeigt. Andererseits entsteht bei Zugabe von Petroläther zu einer äquilibrierten acetonischen Lösung von **4** eine kristalline Fällung, welche sich beim Rühren wieder löst. Diese Erscheinung ist nur durch die Rückbildung von **4** infolge einer Gleichgewichtsverschiebung durch die Verminderung der Polarität des Lösungsmediums zu verstehen.

Im Gegensatz zu unserer ursprünglichen Annahme eines konformativen Einflusses der Acyl-Substituenten an den C-Atomen 3, 4 und 6 des Tetrahydropyranringes auf die Art der aus **1** bzw. **2** gebildeten Produkte beweist die weitgehende Übereinstimmung der in Tab. 1 angegebenen Gleichgewichtskonstanten für die in Formelschema 1 dargestellte reversible Isomerisierung



einen nur geringfügigen Unterschied in der Tendenz zur Oxazolinringbildung.

Tabelle 1

A	K (25 °C) [Mol/l]*	
	Aceton	Nitromethan
1- α -Brom-3,4,6-tri-O-acetyl-N-benzoyl-D-glucosamin	0,04	0,07
1- α -Brom-3,4,6-tri-O-benzoyl-N-benzoyl-D-glucosamin	0,01	0,04

* Die Gleichgewichtskonstanten K wurden bei molaren Gesamtkonzentrationen von $A + B \simeq 5 \cdot 10^{-3}$ Mol/l bestimmt und zeigen eine gewisse Abhängigkeit von der Konzentration.

Das Entstehen verschiedener Produkte bei der Reaktion von **1** und **2** mit HBr/Eisessig ist wahrscheinlich nur eine Funktion der Löslichkeit, da das stark lipophile Derivat **4** in unpolaren Solventien besser löslich ist als **3**.

Auf Grund vorstehender Ergebnisse wird offensichtlich, daß, trotz einer intensiven Bearbeitung der Reaktionen von 1- α -Brom-glucosaminen und der entsprechenden Oxazoline, dieses Gebiet noch eine Reihe von interessanten Ergebnissen erwarten läßt. Der Inhalt einer kürzlich erschienenen Zusammenfassung⁷ vermittelt deshalb auch kein abschließendes Bild und ist mit Sicherheit revisionsbedürftig.

Wir danken dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit im Rahmen des Forschungsförderungsprojektes Nr. 990.

Experimenteller Teil

Die infrarotspektroskopischen Messungen wurden mit einem Beckman-IR-5A-Gerät durchgeführt. Alle Drehwerte wurden mit dem lichtelektrischen Polarimeter Perkin-Elmer, Mod. 141, gegen Luft gemessen und über ein Geber-Potentiometer direkt von einem Servogor-RE-512-Kompensationsschreiber registriert. Für die Leitfähigkeitsmessungen wurde eine bei 25 °C thermostatierte Zelle (Zellkonstante etwa 2 cm⁻¹) mit platinieren Platin-elektroden verwendet. Der in Siemens streng lineare Ausgang einer 1000-Hz-Meßanordnung wurde verstärkt und mit einem Servogor-RE-512-Kompensationsschreiber aufgezeichnet. Alle Messungen erfolgten relativ, ohne Kapazitätsabgleich. Die Kapazitätsänderungen der Meßlösungen während der Isomerisierungen erwiesen sich jedoch als vernachlässigbar. Bei den angewandten Konzentrationen von etwa 5 · 10⁻³ Mol/l zeigen die Leitfähigkeiten der Oxazoliniumbromide überdies praktisch ideales Verhalten.

Das Nitromethan für Leitfähigkeitsmessungen wurde nach *Olah et al.*⁸ bereitet und der Wassergehalt nach *Karl Fischer* geprüft.

Aceton (p. A.) wurde durch mehrmalige Destillation von Sikkon bzw. gepulvertem Molekularsieb 3 Å getrocknet. Vorgetrocknetes CHCl₃ wurde durch Chromatographie an Al₂O₃ gereinigt⁹. Analysenreines Dioxan wurde durch zweimalige Destillation von gepulv. CaH₂ getrocknet. Die Maßlösung für die quantit. Bestimmung von Bromid wurde durch Auflösen von 7 g AgNO₃ in 20 ml H₂O und Verdünnen mit 500 ml p. A.-Aceton hergestellt. Von einer gelegentlich aufgetretenen Trübung wurde nach mehrstdg. Stehen abfiltriert.

Zur Durchführung einer Titration wurden die Platinelektroden der Meßzelle gegen eine Silberelektrode bzw. gesätt. Kalomelektrode mit Platindiaphragma ausgewechselt und die Maßlösung kontinuierlich aus einer Bürette mit feiner Spitze innerhalb von 30 Sek. bis 1 Min. zugetropft. Gleichzeitig wurde das Potential der Silberelektrode von einem schnell laufenden Schreiber registriert. Die Eichung wurde durch simultane Aufzeichnung eines Impulses bei jedem Zehntelmilliliter Maßlösung vorgenommen, die Bestimmung des Äquivalenzpunktes erfolgte graphisch. Der Nachlauffehler wurde durch Titerstellung unter den gleichen Bedingungen berücksichtigt.

Literatur

¹ 10. Mitt.: *H. Weidmann, H. Hönig, P. Stöckl und D. Tartler*, *Mh. Chem.* **102**, 1028 (1971).

² *F. Micheel, F. P. van de Kamp und H. Petersen*, *Chem. Ber.* **90**, 521 (1957).

³ *F. Micheel und H. Köchling*, *Chem. Ber.* **92**, 2832 (1959).

⁴ *H. Weidmann und Howard K. Zimmerman, Jr.*, *Chem. Ber.* **92**, 2828 (1959).

⁵ *J. Beger*, *J. prakt. Chem.* [4] **39** = **311**, 731 (1969).

⁶ *F. Micheel und H. Köchling*, *Chem. Ber.* **93**, 2372 (1960).

⁷ *Hassan El Khadem*, *Adv. Carbohydr. Chem. and Biochem.* **25**, 351 (1970).

⁸ *G. A. Olah, St. J. Kuhn, S. H. Flood und B. A. Hardie*, *J. Amer. Chem. Soc.* **86**, 1043 (1964).

⁹ *G. Wohlleben*, *Angew. Chem.* **68**, 752 (1956).