

Hans Paulsen und Klaus Todt

Monosaccharide mit stickstoffhaltigem Ring, XV¹⁾

NMR-Spektroskopische Untersuchungen über gehinderte Rotation an Monosacchariden mit stickstoffhaltigem Ring

Aus dem Institut für Organische Chemie, Chemisches Staatsinstitut, Universität Hamburg
(Eingegangen am 5. Mai 1967)

Die gehinderte Rotation der Amidgruppe in Monosacchariden mit stickstoffhaltigem Ring wurde untersucht. 1.6-Acetimino-*N*-acetyl-1.6-didesoxy-L-idopiperidino-5 (5) enthält zwei Amidgruppierungen mit unterschiedlicher Coaleszenztemperatur. Bei 15° lassen sich vier Rotationsisomere nachweisen. Eine Analyse der temperaturabhängigen NMR-Spektren wird beschrieben. Die Zuordnung der *cis-trans*-Formen erfolgte auf Grund der magnetischen Anisotropie-Wirkung der Amidgruppe. 5-Ring-Amide zeigen höheres ΔG^\ddagger als 6-Ring-Amide.

Bei Monosacchariden mit einer Acetaminogruppe im Halbacetalring treten infolge gehinderter Rotation der cyclischen Amid-Gruppierung zwei Rotationsisomere auf, die sich durch Linienverdopplung im NMR-Spektrum zu erkennen geben^{2,3)}. Besonders gut lassen sich die bei niedrigstem Feld auftretenden beiden Signale der anomeren Protonen der *cis*- und *trans*-Form des Zuckers beobachten. Es war bisher nicht möglich, die Signale den einzelnen Isomeren zuzuordnen^{2,3)}. Auf Grund der in der vorhergehenden Mitteilung¹⁾ durchgeführten Studie über die magnetische Anisotropie der Amidgruppe können wir diese Zuordnung jetzt treffen.

In der vorliegenden Untersuchung werden die temperaturabhängigen NMR-Spektren der Verbindungen 1—5 analysiert. Als Bezugspunkt für die Benennung der Isomere wurde das anomere Proton H¹ gewählt. Im *cis*-Isomeren befindet sich H¹ in *cis*-Stellung zur Amidcarbonylgruppe, in der *trans*-Form umgekehrt in *trans*-Stellung. Die Amid-Anordnung in der 1.6-Anhydro-L-idopiperidino-3⁴⁾ bezeichnen wir als 6-Ring-Amid, die in der 1.6-Imino-L-idopyranose 4⁴⁾ als 5-Ring-Amid. Die zu diesen Anordnungen gehörigen Amid-CH₃-Gruppen werden entsprechend 6-CH₃- oder 5-CH₃-Gruppe benannt. Die Spektren von 3 und 4 erlauben einen Vergleich des Verhaltens von 6- und 5-Ring-Amiden. In der 1.6-Imino-L-idopiperidino-5⁴⁾ liegen zwei rotationsgehinderte Amidgruppen in einer 6- und 5-Ring-Amid-Anordnung im gleichen Molekül vor.

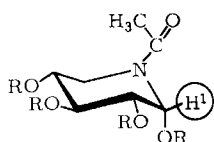
¹⁾ XIV. Mittel.: H. Paulsen und K. Todt, Chem. Ber. 100, 3385 (1967), vorstehend.

²⁾ Übersicht: H. Paulsen, Angew. Chem. 78, 501 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. 5, 495 (1966).

³⁾ W. A. Szarek, S. Wolfe und J. K. N. Jones, Tetrahedron Letters [London] 1964, 2743; W. A. Szarek und J. K. N. Jones, Canad. J. Chem. 43, 2345 (1965).

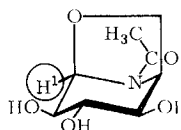
⁴⁾ H. Paulsen und K. Todt, Chem. Ber. 99, 3450 (1966).

Unsere Versuche, die am *N,N*-Dimethyl-acetamid erprobten Methoden zur Zuordnung der *cis*- und *trans*-Form auf die Kohlenhydratderivate zu übertragen, führten zu keinem Ergebnis. Bei Zugabe von Phenol zu wäßrigen Lösungen von **1**, **3** und **4** traten nicht die unter gleichen Bedingungen an *N,N*-Dimethyl-amiden beobachteten charakteristischen Signalverschiebungen ein⁵⁾. Auch bei Anwendung der normalen Benzolverdünnungsmethode auf peracetyliertes **4** wurde keine Aromatenanlagerung im Sinne von *Hatton* und *Richards*⁵⁾ an das Amid beobachtet, womit die Grenzen dieser oft angewandten Methode angezeigt sind. Die Fernkopplung zwischen der Amid-CH₃-Gruppe und dem anomeren Proton war so klein⁶⁾, daß keine Kopplungskonstanten für *cis*- und *trans*-Anordnungen ermittelt werden konnten. Ist dieser Kopplungstyp entsprechend der Homoallylkopplung⁷⁾ winkelabhängig, so ist die sterische Anordnung hierfür auch ungünstig. Ein nuclearer Overhauser-Effekt⁸⁾ ließ sich am H¹-Signal von **1** nicht nachweisen, wenn das Signal der Amid-CH₃-Gruppe sowohl der einen wie der anderen Form gesättigt wurde. **1** bevorzugt offensichtlich einen Relaxationsmechanismus, der die Signalgröße von H¹ nicht beeinflusst.

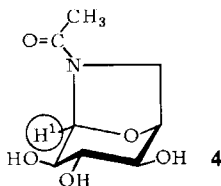


1: R = H

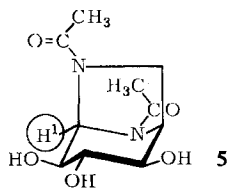
2: R = CH₃



3



4



5

In den Verbindungen **1**, **2**, **3** und **4** steht das Proton H¹ in äquatorialer Stellung. Es befindet sich damit in der Ebene der Ringamid-Gruppe und liegt in einem Bereich, in dem durch die magnetische Wirkung der Amidgruppe das H¹-Signal der *cis*-Form bei niedrigerem, das der *trans*-Form bei höherem Feld auftritt¹⁾ (Entschirmungsbereich). Damit ist die Zuordnung der H¹-Signale gegeben. Die Ergebnisse sind in Tab. 1, die ferner Werte von Methyl-[*N*-acetyl- α -D-xylopiiperidinosid]³⁾ und 4-Amino-*N,N'*-diacetyl-4-desoxy-L-xylopiiperidinoose⁹⁾ enthält, zusammengefaßt.

Aufschlußreich ist ein Vergleich der chemischen Verschiebungen von **1** mit denen von **3** und **4**, der gestattet ist, da allgemein die chemischen Verschiebungen äquatoria-

⁵⁾ *J. V. Hatton* und *R. E. Richards*, *Molecular Physics* **3**, 253 (1960); *D. L. Hooper* und *R. Kaiser*, *Canad. J. Chem.* **43**, 2363 (1965).

⁶⁾ *M. T. Rogers* und *J. C. Woodbrey*, *J. physic. Chem.* **66**, 540 (1962); *R. C. Neumann jr.* und *L. B. Young*, ebenda **69**, 1777 (1965).

⁷⁾ *S. Sternhell*, *Rev. Pure and Appl. Chem.* **14**, 15 (1964).

⁸⁾ *F. A. L. Anet* und *J. A. R. Bourn*, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 5250 (1965).

⁹⁾ *M. L. Wolfrom*, *J. L. Minor* und *W. A. Szarek*, *Carbohydrate Research* **1**, 156 (1965); *S. Hanessian*, ebenda **1**, 178 (1965).

Tab. 1. Chemische Verschiebungen der anomeren Protonen und Acetyl-Protonen cyclischer Kohlenhydratamide bei gehinderter Rotation; TMS als innerer Standard

Verbindung	Lösungs- mittel	$J_{H_1H_2}$ [Hz]	H^1 (τ -Werte)		CH_3CO-N (τ -Werte)
			<i>cis</i>	<i>trans</i>	
<i>N</i> -Acetyl- α -D-xyloperidino- (1)	D ₂ O	3.4	4.00	4.44	7.83 (<i>cis</i>); 7.80 (<i>trans</i>)
4-Amino- <i>N,N'</i> -diacetyl-4- desoxy-L-xyloperidino ⁹⁾	D ₂ O	~3	3.95	4.38	7.84; 7.79 (<i>cis, trans</i>)
<i>N</i> -Acetyl-1.6-anhydro-L- idopyperidino- (3)	D ₂ O	>0	4.32	4.45	7.84; 7.82 (<i>cis, trans</i>)
1.6-Acetimino-1.6-didesoxy-L- idopyranose (4)	D ₂ O	2.3	4.28	4.42	7.89 (<i>cis</i>); 7.83 (<i>trans</i>)
Methyl-[<i>N</i> -acetyl- α -D- xyloperidinosid] ³⁾	D ₂ O	3.2	4.42	4.90	7.82 (<i>cis, trans</i>)
Methyl-[2.3.4-tri- <i>O</i> -methyl- <i>N</i> -acetyl- α -D-xylo- peridinosid] (2) ¹⁰⁾	C ₂ Cl ₄	3.5	4.25	5.12	7.97 (<i>cis, trans</i>)

ler H^1 -Protonen freier Zucker sich von denen der H^1 -Protonen ihrer 1.6-Anhydroverbindungen kaum unterscheiden¹¹⁾. Das H^1 -Signal der *trans*-Form weist bei allen drei Verbindungen nahezu die gleiche chemische Verschiebung (1: τ 4.44; 3: τ 4.45; 4: τ 4.42) auf. Dies zeigt in Übereinstimmung mit den Modells-substanzen¹⁾, daß die chemische Verschiebung des *trans*-ständigen Protons durch die Amidgruppe kaum beeinflusst wird. Groß ist dagegen allgemein der Einfluß auf das *cis*-ständige Proton. In der *cis*-Form von 3 und 4 wird das H^1 -Signal weniger zu niedrigem Feld verschoben (3: τ 4.32; 4: τ 4.28) als in der *cis*-Form von 1 (1: τ 4.00).

Eine Erklärung für diesen Befund liefert das Molekülmodell. In 1 steht H^1 genau in der Mesomerie-Ebene der Amidgruppe und erfährt in der *cis*-Form die größte Entschirmung. In den Bicyclen 3 und 4 ist H^1 etwas aus der Ebene herausgedreht. Das Signal des *cis*- H^1 ist, da die entschirmende magnetische Wirkung der Amidgruppe dabei schnell abnimmt, weniger zu niedrigem Feld verschoben, so daß eine kleinere Signalaufspaltung beobachtet wird. Die *cis*- H^1 -Protonen befinden sich aber eindeutig noch im Entschirmungsbereich. Die abnorm hohe Signalaufspaltung von 2 könnte einem Lösungsmittelleffekt zukommen.

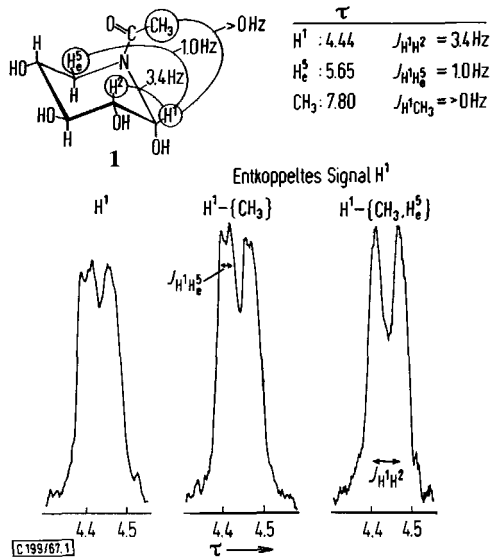
Eine Zuordnung der Acetyl-Signale kann bei 4 leicht durch Vergleich der Intensitätsunterschiede über die H^1 -Signale erfolgen, da das Isomerenverhältnis *cis*:*trans* etwa 1:2 beträgt. Die Signalaufspaltung der 5-CH₃-Gruppe von 4 ist relativ groß, was auf Grund der stark unterschiedlichen Wirkung des Ringgerüsts auf die 5-CH₃-Gruppe in *cis*- und *trans*-Form erwartet werden kann. Die 6-CH₃-Gruppe in 3 zeigt dagegen infolge der symmetrischen Anordnung der *N*-Acetylgruppe zum Ringgerüst eine sehr geringe Signalaufspaltung. Eine Zuordnung ist hier schwierig.

Bei der Verbindung 1 ist das Isomerenverhältnis *cis*:*trans* etwa 1:1.4, woraus sich die Zuordnung des linken CH₃-Signals (τ 7.80) zur *trans*-Form ergibt. Zum gleichen Ergebnis führt das in Abbild. 1 gezeigte Tripelresonanzexperiment. Die Entkopplung

¹⁰⁾ H. Paulsen und F. Leupold, Carbohydrate Research 3, 47 (1966).

¹¹⁾ K. Heyns, J. Weyer und H. Paulsen, Chem. Ber. 100, 2317 (1967); R. U. Lemieux und J. D. Stevens, Canad. J. Chem. 44, 249 (1966).

des *trans*-H¹-Signals von **1** gelingt nur, wenn auf das linke Acetyl-Signal (τ 7.80) eingestrahlt wird. Dieser Befund zeigt, daß dies Signal der *trans*-Form zukommt. In Abbild. 1 ist links das unveränderte *trans*-H¹-Signal zu erkennen. In der Mitte ist die kleine Fernkopplung⁶⁾ von H¹ mit der CH₃-Gruppe durch Einstrahlung ausgeschaltet. Es bleibt in den Spitzen des Dubletts eine weitere Fernkopplung zwischen H¹ und H_e⁵ zurück. Strahlt man zusätzlich die Resonanzfrequenz von H_e⁵ ein, so verschwindet auch diese Kopplung und man erhält das reine Dublett von *trans*-H¹, welches durch die Kopplung H¹H² zustandekommt.



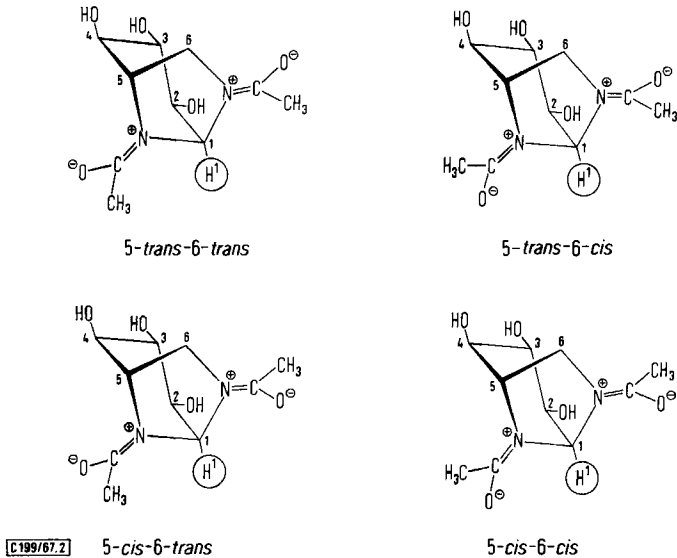
Abbild. 1. Tripelresonanzexperiment am H¹-Signal der *trans*-Form der *N*-Acetyl- α -D-xylo-piperidinose (**1**)

Die Auffindung der Fernkopplung H¹H_e⁵ über den Ringstickstoff hinweg ist ein wichtiger zusätzlicher Beweis dafür, daß **1** in der α -Form vorliegt und H¹ tatsächlich äquatorial angeordnet ist. Nur in dieser Konfiguration ist die W-förmige Anordnung erfüllt, die Kopplungen über vier σ -Bindungen gestattet.

Aus einem Vergleich der Spektren von **3** und **4** geht hervor, daß die 6-Ring-Amid-Anordnung in **3** eine wesentlich niedrigere Coaleszenztemperatur als die 5-Ring-Amid-Anordnung in **4** besitzt. So tritt bei **3** eine Aufspaltung der H¹-Signale erst beim Abkühlen unter 30° auf, während bei **4** die Doppelsignale infolge schneller Rotation erst bei 75° zusammenschmelzen. Besonders interessant ist das Spektrum der 1.6-Acetimino-*N*-acetyl-1.6-dideoxy-L-idopiperidinose (**5**), bei der die an den Modellsubstanzen **3** und **4** gefundenen Umwandlungen am gleichen Molekül auftreten können.

Von **5** sind vier verschiedene isomere Formen möglich, die in den Formeln der Abbild. 2 so gezeichnet sind, daß der Sechsring nach hinten weist und damit die Stellung der Amidgruppen zu erkennen ist. In Abbild. 3 ist die Temperaturabhängig-

keit des Spektrums von **5** dargestellt. In der oberen Reihe sind im Ausschnitt die Signale der anomeren Protonen, in der unteren Reihe die der Acetylgruppen bei steigenden Temperaturen wiedergegeben.

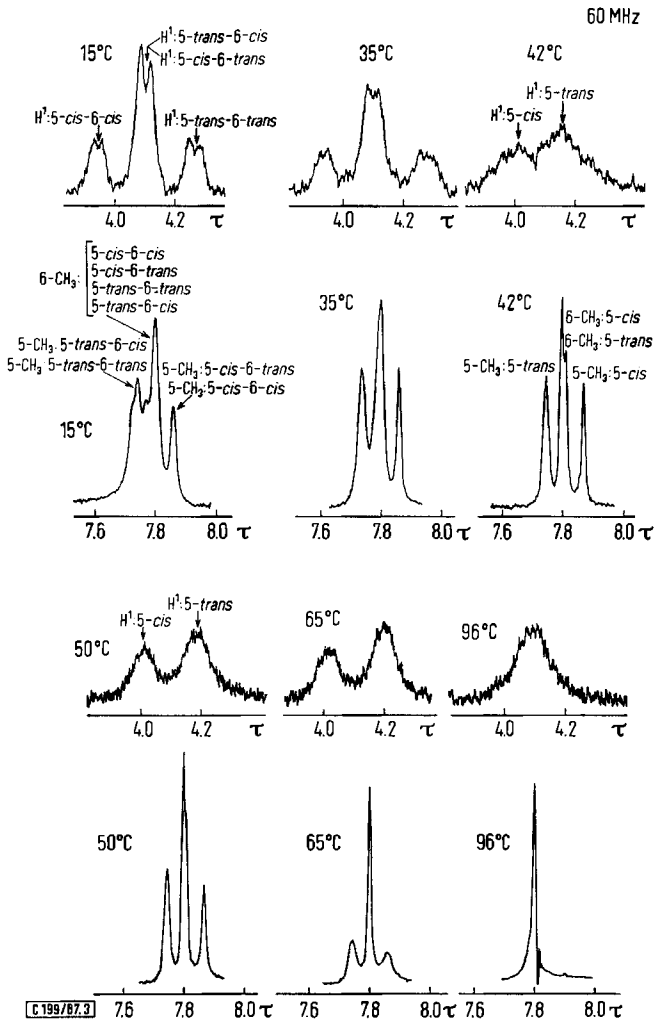


Abbild. 2. Die vier rotationsisomeren Formen der 1,6-Acetamino-*N*-acetyl-1,6-dideoxy-*L*-idopiperidine (**5**)

Im Spektrum von **5** sind bei 15° alle vier Rotationsisomeren gut zu erkennen. Es zeigt ferner die Additivität der Anisotropie-Wirkung der Amidgruppe auf das anomere Proton. Das H¹ der *5-cis-6-cis*-Form absorbiert infolge der entschirmenden Wirkung zweier Amidgruppen bei niedrigstem Feld (τ 3,94). Das H¹ der *5-trans-6-trans*-Form wird durch die Amidgruppen am wenigsten beeinflusst und liefert ein Signal bei höchstem Feld (τ 4,25). In den isomeren *5-trans-6-cis*- und *5-cis-6-trans*-Formen ist jeweils nur eine Amidanordnung, die *cis*-ständige, auf die H¹-Protonen entschirmend wirksam, so daß die anomeren Protonen dieser Formen mit gleicher chemischer Verschiebung im mittleren Signal τ 4,10 von doppelter Intensität erscheinen. Alle drei Signale zeigen eine Aufspaltung durch Spinkopplung mit dem Proton an C-2 ($J_{H^1H^2} = 2.0$ Hz).

Das Acetyl-Signal sollte bei vier Isomeren in 8 Linien aufgespalten sein. Wie Abbild. 3 zeigt, ist das Signal bei 15° komplex. In Analogie zu den an 3 und 4 gefundenen Anisotropie-Wirkungen des Ringgerüsts läßt sich angeben, daß die Linien mit großer Aufspaltung den 5-CH₃-, die mit kleiner den 6-CH₃-Gruppen zukommen. Durch Phenolzusatz läßt sich das Signal zu 7 Einzellinien auseinanderziehen. Die Art der Phenolanlagerung ist unbekannt.

Bei steigender Temperatur bis etwa 50° beginnen die Signale zu verschmelzen, weil die 6-Ring-Amid-Anordnung jetzt eine schnelle Rotation aufweist. Die 5-Ring-Amid-Anordnung zeigt dagegen, wie bei Modellsubstanz **4**, weiter eine gehinderte Rotation. In Abbild. 3 sind bei 42 und 50° für das anomere Proton nun zwei Signale für die



Abbild. 3. Temperaturabhängigkeit der H¹-Signale (oben) und der Acetyl-Signale (unten) (5- bzw. 6-Ring: „5-CH₃“ bzw. „6-CH₃“) der 1,6-Acetamino-*N*-acetyl-1,6-dideoxy-*L*-idopyridinose (5). Varian A-60, D₂O, TMS als innerer Standard

5-*cis*-Form (τ 4.01) und 5-*trans*-Form (τ 4.19) des noch gehinderten 5-Ring-Amids zu erkennen. Entsprechend sind die 5-CH₃-Signale für die *cis*- und *trans*-Form, die wie 4 eine weitere Aufspaltung aufweisen, erhalten geblieben. Das große Signal τ 7.81 kommt der rotierenden 6-CH₃-Gruppe zu. Es ist bei 42° infolge der magnetischen Anisotropie der 5-Ring-Amid-Gruppe geringfügig aufgespalten.

Bei weiterer Temperaturerhöhung auf 96° zeigt auch das 5-Ring-Amid eine schnelle Rotation. Man findet dann für das anomere Proton und die CH₃-Gruppen je nur ein Signal bei τ 4.10 und 7.80.

Aus den Signalaufspaltungen und den Coalescenztemperaturen der anomeren Protonen und der Acetylprotonen wurden mittels der Eyring-Gleichung die freien Aktivierungsenthalpien ΔG^\ddagger der Rotation um die C—N-Bindung ermittelt⁶⁾. Die Kopplungen von H¹ mit H² von $J_{1,2} \approx 3$ Hz konnten bei der Berechnung unberücksichtigt bleiben¹²⁾, da sich die daraus ergebenden Abweichungen, wie eine Überprüfung ergab, innerhalb der Fehlergrenze der Messungen bewegen. Die Ergebnisse sind nach 6-Ring-Amid und 5-Ring-Amid geordnet in Tab. 2 wiedergegeben.

Tab. 2. Freie Aktivierungsenthalpien (ΔG^\ddagger) von 5- und 6-Ring-Amiden, Fehlergrenze ± 0.5 [kcal/Mol]

Verbindung	T_c [°K]	$\Delta\nu$ [Hz]	ΔG^\ddagger [kcal/Mol]	Lösungsmittel
<i>N</i> -Acetyl- α -D-xylo-piperidinose (1)	H ¹ ~340	27	17.2	D ₂ O
Methyl-[2.3.4-tri- <i>O</i> -methyl- <i>N</i> -acetyl- α -D-xylo-piperidinosid] (2)	H ¹ ~360	87	17.4	C ₂ Cl ₄
<i>N</i> -Acetyl-1.6-anhydro-L-ido-piperidinose (3)	H ¹ 303	7.0	16.1	D ₂ O
	Acetyl 278	1.1	15.7	
1.6-Acetimino- <i>N</i> -acetyl-1.6-didesoxy-L-idopiperidinose (5), 6-Ring-Amid	H ¹ 313	10	16.4	D ₂ O
2-Methyl- <i>N</i> -acetyl-piperidin	CH ₃ 288	6.4	15.3	—
4-Methyl- <i>N</i> -acetyl-piperidin ¹³⁾	α -H ~330	~40	16.4	CDCl ₃
1.6-Acetimino-1.6-didesoxy-L-idopyranose (4)	H ¹ 348	8.8	18.4	D ₂ O
	Acetyl 333	3.2	18.3	
1.6-Acetimino- <i>N</i> -acetyl-1.6-didesoxy-L-idopiperidinose (5), 5-Ring-Amid	H ¹ 363	10	19.2	D ₂ O
	Acetyl 328	0.7	19.0	
2-Methyl- <i>N</i> -acetyl-pyrrolidin	CH ₃ 328	2.7	18.1	—

Ein Vergleich der ΔG^\ddagger -Werte ergibt, daß die freie Aktivierungsenthalpie dieser 5-Ring-Amide mit durchschnittlich 18.5 kcal/Mol um etwa 2 kcal/Mol größer ist als die der 6-Ring-Amide (16.5 kcal/Mol). Die Temperaturabhängigkeit der ΔG^\ddagger -Werte dürfte dies Ergebnis nur wenig beeinflussen. Ähnlich verhalten sich die Grundsubstanzen 2-Methyl-*N*-acetyl-piperidin und 2-Methyl-*N*-acetyl-pyrrolidin, die wir zum Vergleich ausgemessen haben und bei denen eine entsprechende Energiedifferenz gefunden wurde. Aus den in der Literatur angegebenen Daten für das Methyl-[4-acetamino-4-desoxy-L-erythrofuransid]³⁾ läßt sich für dieses 5-Ring-Amid-Monosaccharid ein ΔG^\ddagger -Wert von ~19 kcal/Mol abschätzen, der mit den bei 4 und 5 gefundenen gut übereinstimmt. Ob die gefundene Differenz von ΔG^\ddagger auf einen

12) A. Mannschreck, G. Rissmann, F. Vögtle und D. Wild, Chem. Ber. **100**, 335 (1967).

13) D. M. Lynch und W. Cole, J. org. Chemistry **31**, 3337 (1966).

unterschiedlichen Anteil der Aktivierungsenthalpien oder auf abweichende Aktivierungsentropien zurückgeht, kann nicht entschieden werden, da die Gewinnung der Arrhenius-Parameter aus der Linienform des Spektrums¹⁴⁾ bei den beschriebenen komplizierten Spektren auf Schwierigkeiten stößt.

Beschreibung der Versuche

Die NMR-Spektren wurden mit den Varian-Geräten HA-100 und A-60 aufgenommen. Alle chemischen Verschiebungen sind als τ -Werte mit Tetramethylsilan als innerem Standard angegeben. Die mit einer Temperatur-Kontrolleinheit der Firma Varian eingestellte Temperatur der Meßprobe wurde mit Eichsubstanzen und Eichkurven der Firma Varian bestimmt. Für die Spinentkopplungsversuche nach der „frequency-sweep“-Methode wurden Meßsender der Firma Wandel und Goldermann benutzt.

¹⁴⁾ A. Allerhand, H. S. Gutowsky, J. Jonas und R. A. Meinzer, J. Amer. chem. Soc. **88**, 3185 (1966).

[199/67]