

Johannes Christian Jochims, Walter Otting, Annemarie Seeliger und Gisela Taigel

Stereospezifische 4J -Fernkopplungen von Hydroxylprotonen in gesättigten Systemen

Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg

(Eingegangen am 29. Juli 1968)

Für das Auftreten einer 4J -Fernkopplung der Protonen im gesättigten Fragment $H-C-C-OH$ ist die koplanare Anordnung der beiden Protonen und der sie verbindenden Atome notwendig. Schon bei geringen Abweichungen von dieser Koplanarität werden die Fernkopplungen schnell klein. 4J -Kopplungen werden beschrieben für die *trans*- und die ekliptische Anordnung des $C-H$ -Protons und der Hydroxylgruppe und für *trans*-Stellungen des Hydroxylprotons und des $C-H$ -Kohlenstoffatoms. $^4J_{H-C-C-OH}$ -Kopplungen, in Kombination mit $^3J_{H-C-OH}$ -Kopplungen eröffnen eine Möglichkeit zur Konformationsanalyse des Hydroxylprotons.

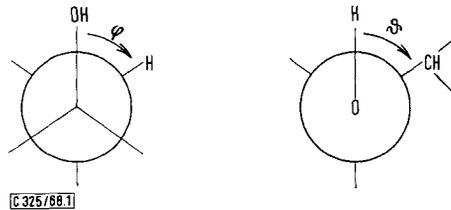
Kernresonanzsignale von Hydroxylprotonen zeigen wohldefinierte Feinstrukturen infolge Spin-Spin-Kopplungen, wenn Austauschreaktionen der Protonen langsam im Vergleich zum NMR-Zeitmaßstab verlaufen. Dies ist gewöhnlich der Fall, wenn man als Lösungsmittel Dimethylsulfoxid oder wegen der geringen Zähigkeit besser Dimethylsulfoxid/Aceton (1:1) verwendet, in schwierigen Fällen etwas aktives basisches Aluminiumoxid zusetzt^{1,2)} und die Proben entgast³⁾.

$^3J_{H-C-OH}$ -Kopplungen sind wie die Kopplungen vicinaler Protonen in Äthanen eine Funktion des Torsionswinkels Θ der koppelnden Protonen⁴⁾.

Auch die kürzlich von uns beobachteten $^4J_{H-C-C-O-H}$ -Kopplungen in aliphatischen gesättigten Molekülen sind wie die entsprechenden $^4J_{H-C-C-C-H}$ -Kopplungen⁵⁾ kritisch von der räumlichen Lage der Protonen und der sie verbindenden C-Atome abhängig⁶⁾.

Die Anordnung der Protonen im Fragment $H-C-C-O-H$ läßt sich durch die Bindungslängen, die Valenzwinkel und die in Abbild. 1 definierten Diederwinkel φ und ϑ beschreiben.

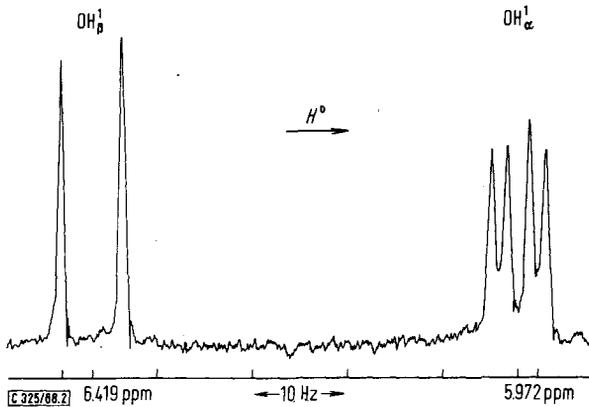
- 1) Al_2O_3 katalysiert jedoch den Austausch der Deuteronen von Aceton- d_6 gegen die OH-Protonen.
- 2) O. L. Chapman und R. W. King, J. Amer. chem. Soc. **86**, 1256 (1964).
- 3) S. Fujiwara, Y. Fujiwara und M. Nagai, Bull. chem. Soc. Japan **39**, 2356 (1966).
- 4) R. D. Stolow und A. A. Gallo, Tetrahedron Letters [London] **1968**, 3331.
- 5) S. Sternhell, Rev. pure appl. Chem. **14**, 15 (1964).
- 6) J. C. Jochims, G. Taigel, A. Seeliger, P. Lutz und H. E. Driesen, Tetrahedron Letters [London] **1967**, 4363.



Abbild. 1. Definition der Winkel φ und ϑ im Fragment $\text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{H}$

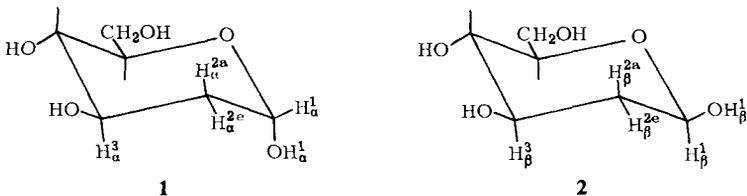
1. Abhängigkeit der $^4J_{\text{H-C-C-OH}}$ -Kopplung vom Winkel φ

Abbild. 2 zeigt das NMR-Spektrum⁷⁾ der anomeren Hydroxylprotonen OH_α^1 und OH_β^1 einer ausmutarotierten Lösung⁸⁾ von 2-Desoxy-D-glucose⁹⁾.



Abbild. 2. 100-MHz-Spektrum der anomeren Hydroxylprotonen einer ausmutarotierten Lösung⁸⁾ von 2-Desoxy-D-glucose (**1** und **2**)

2-Desoxy-D-glucose nimmt unter den Versuchsbedingungen die in **1** und **2** gezeichnete C1-Konformation ein ($J_{\text{H}_\alpha^{2a}, \text{H}_\alpha^3} = 11.5$ Hz bzw. $J_{\text{H}_\beta^{2a}, \text{H}_\beta^3} \approx 11.7$ Hz)¹⁰⁾. Die Zuordnung der Konfiguration am anomeren C-Atom folgt aus den 3J -Kopplungen der Protonen H^1 (**1**: $J_{\text{H}_\alpha^1, \text{H}_\alpha^{2a}} = 3.5$ Hz, $J_{\text{H}_\alpha^1, \text{H}_\alpha^{2e}} = 1.4$ Hz; **2**: $J_{\text{H}_\beta^1, \text{H}_\beta^{2a}} \sim 9.5$ Hz und $J_{\text{H}_\beta^1, \text{H}_\beta^{2e}} = 1.9$ Hz).



⁷⁾ Alle Spektren wurden mit einem HA-100-Gerät der Firma Varian aufgenommen.

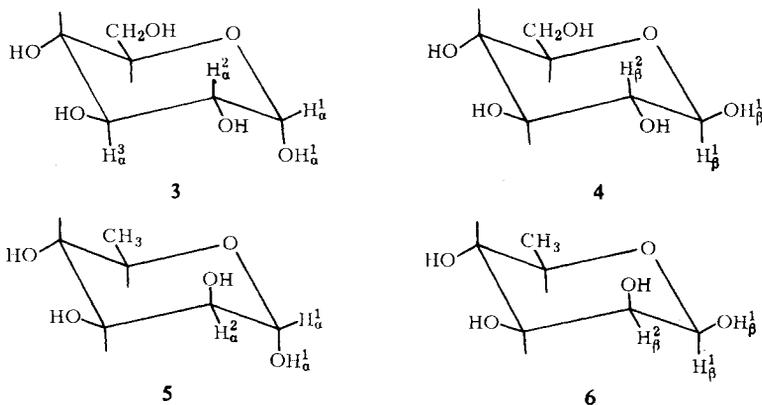
⁸⁾ Dimethylsulfoxid- d_6 /Aceton (1:1) mit Tetramethylsilan als innerem Standard.

⁹⁾ Im Gleichgewicht lagen 57.7% der α -Pyranose neben 42.3% der β -Pyranose vor. Weitere Isomere wurden nicht beobachtet.

¹⁰⁾ Die Kopplungen sind nach erster Ordnung abgelesen.

Von den anomeren Hydroxylprotonen zeigt das der α -Form außer der 3J -Kopplung $J_{\text{OH}_\alpha^1, \text{H}_\alpha^1} = 3.9 \text{ Hz}$ eine durch Spinentkopplung gesicherte Fernkopplung $^4J_{\text{OH}_\alpha^1, \text{H}_\alpha^{2a}} = 1.7 \text{ Hz}$ zum benachbarten axialen Proton H_α^{2a} ($\varphi \approx 180^\circ$). Es ist jedoch weder eine Fernkopplung zum äquatorialen Proton H_α^{2e} noch zwischen dem anomeren Hydroxylproton OH_β^1 zu irgend einem der Protonen an C-2 der β -Form zu beobachten ($\varphi \approx 60^\circ$).

Analog zeigt die α -D-Glucose⁸⁾ (3) eine Fernkopplung¹¹⁾ von OH_α^1 zum axialen H_α^2 von 0.8 Hz ($\varphi \approx 180^\circ$), β -D-Glucose (4) jedoch nicht⁶⁾. Auch keines der anderen Hydroxylprotonen in 3 und 4 zeigt eine Fernkopplung.



α - und β -D-Rhamnose (5 und 6), die in Lösung¹²⁾ ebenfalls in der C1-Konformation vorliegen (z. B. $J_{\text{H}_\alpha^1, \text{H}_\alpha^2} = 1.2 \text{ Hz}$; $J_{\text{H}_\alpha^3, \text{H}_\alpha^4} \approx J_{\text{H}_\alpha^4, \text{H}_\alpha^5} = 9.1 \text{ Hz}$), unterscheiden sich von 3 und 4 durch die fehlende Hydroxylgruppe an C⁶ und die inverse Konfiguration an C². Eine *trans*-diaxiale Anordnung von OH¹ und H² ist nicht mehr möglich. In beiden Fällen bilden die anomeren Hydroxylprotonen scharfe Dubletts¹²⁾ mit $J_{\text{OH}_\alpha^1, \text{H}_\alpha^1} = 4.3 \text{ Hz}$ bzw. $J_{\text{OH}_\beta^1, \text{H}_\beta^1} = 8.3 \text{ Hz}$ ¹³⁾.

Weitere Beispiele für OH-Fernkopplungen bei Monosacchariden finden sich in unserer ersten Mitteilung⁶⁾. In allen Fällen beobachtet man OH-Fernkopplungen bei $\varphi \approx 180^\circ$, nicht aber für $\varphi \approx 60^\circ$.

Fälschlich haben wir eine Fernkopplung der β -D-Lyxose erwähnt⁶⁾ (und zwar Formelbild IX, S. 4366). Tatsächlich zeigt weder die α - noch die β -Lyxose eine Fernkopplung von OH¹ nach H². Wie die α -Form dürfte auch die β -Lyxopyranose in Lösung⁸⁾ in einer etwas abgeflachten C1-Konformation vorliegen, in der dieser Zucker auch kristallisiert^{14, 15)}.

11) Die Fernkopplungen sind nicht etwa durch Spektren höherer Ordnung vorgetäuscht. So messen wir z. B. für 3⁸⁾: OH_α^1 6.18 ppm, H_α^1 5.02 ppm, H_α^2 3.25 ppm, H_α^3 3.60 ppm, OH_α^2 4.30 ppm und $J_{\text{OH}_\beta^1, \text{H}_\alpha^1} = 4.4 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}_\alpha^1, \text{H}_\alpha^2} = 3.5 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}_\alpha^2, \text{OH}_\alpha^2} = 7.1 \text{ Hz}$ und schätzen $J_{\text{H}_\alpha^2, \text{H}_\alpha^3} \sim 10 \text{ Hz}$.

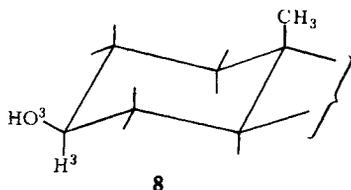
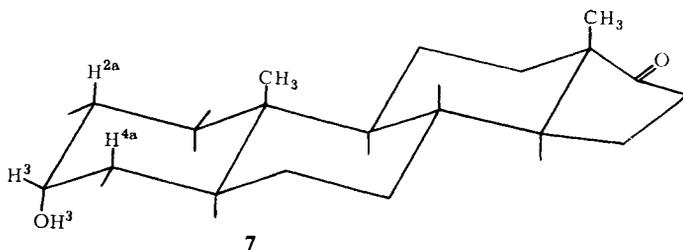
12) In Dimethylsulfoxid-d₆ mit Tetramethylsilan als innerem Standard.

13) In der ausmutterierten Lösung¹²⁾ beträgt das Verhältnis α : $\beta \approx 7$:1. Weitere Isomere wurden nicht beobachtet.

14) A. Hordvik, Acta chem. scand. **20**, 1943 (1966).

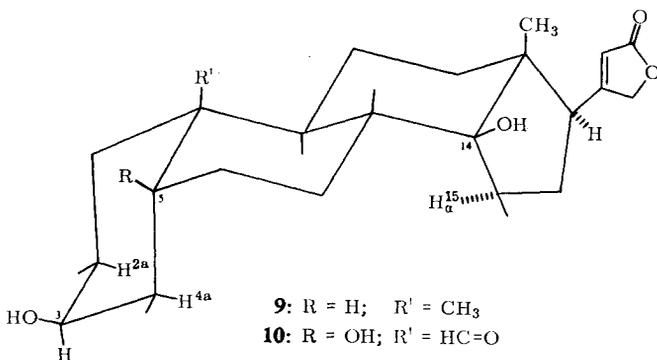
15) W. Mackie und A. S. Perlin, Canad. J. Chem. **44**, 2039 (1966).

Das Steroid Androsteron (**7**) hat eine axiale OH-Gruppe in 3-Stellung, benachbart zu zwei axialen Protonen H^{2a} und H^{4a} ($\varphi \approx 180^\circ$). Diese OH^3 -Gruppe erscheint¹²⁾ als Dublett bei 4.14 ppm mit $J_{OH^3, H^3} = 3.1$ Hz mit sehr breiten Linien, die sich bei Entkopplung von 1.34 und 1.55 ppm jeweils um 0.3–0.4 Hz verschärfen. Im Epiandrosteron (**8**), welches sich von **7** nur durch die inverse Konfiguration an C^3 unterscheidet (zu allen benachbarten Protonen $\varphi = 60^\circ$), erscheint¹²⁾ OH^3 bei 4.42 ppm als scharfes Dublett mit $J_{OH^3, H^3} = 9.4$ Hz, welches nicht mehr weiter gekoppelt ist.

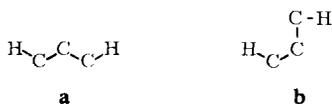


Im Digitoxigenin (**9**) zeigen die breiten Linien des axialen OH^3 (4.15 ppm¹²⁾; $J_{OH^3, H^3} = 3.2$ Hz) bei Entkopplung von ~ 1.35 ppm eine Verschärfung um 0.3 bis 0.4 Hz. Die als breites Singulett erscheinende Hydroxylgruppe OH^{14} (4.04 ppm) wird ebenfalls um 0.3 Hz schärfer bei Entkopplung von 2.10 ppm. Es könnte sich hier um eine Kopplung zu H_α^{15} handeln ($\varphi \approx 180^\circ$).

Geringe Fernkopplungen zeigen auch die Hydroxylgruppen OH^3 , OH^5 und OH^{14} im Strophanthidin (**10**), die alle mindestens ein *trans*-axiales Proton benachbart haben.

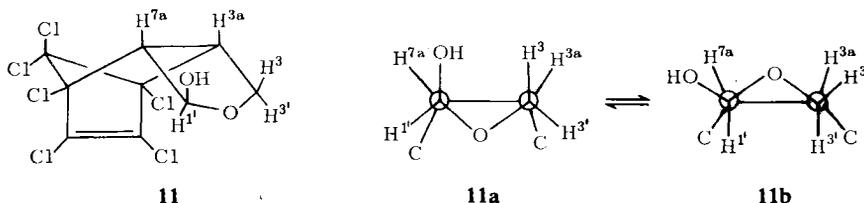


⁴*J*-Fernkopplungen in gesättigten $H-C-C-C-H$ -Fragmenten haben Maxima nicht nur in der ebenen *W*-Anordnung **a**, sondern auch in der planaren Anordnung **b**,



die durch Rotation um eine C—C-Bindung um 180° aus **a** hervorgeht¹⁶⁾. Analog sollte eine $^4J_{\text{H-C-C-OH}}$ -Kopplung außer in der *trans*-Anordnung von H und OH ($\varphi = 180^\circ$) bei ekliptischer Anordnung der Hydroxylgruppe und des benachbarten Protons ($\varphi = 0^\circ$) zu beobachten sein.

Kürzlich bewiesen *Singer* und *Ballschmiter*¹⁷⁾ für das 4.5.6.7.8.8-Hexachlor-1-hydroxy-1.3.3a.4.7.7a-hexahydro-4.7-methano-isobenzofuran die Struktur **11**. Für den Furanring werden schnelle Schwingungen der Art **11a** \rightleftharpoons **11b angenommen, so daß im Mittel die OH¹-Gruppe und das Proton H^{7a} ekliptisch zueinander ($\varphi = 0^\circ$) stehen. Tatsächlich finden *Singer* und *Ballschmiter*¹⁷⁾ eine OH-Fernkopplung $^4J_{\text{OH,H}^{7a}} = 0.60$ Hz von **11** in Benzol. Wir finden in Dimethylsulfoxid/Aceton⁸⁾, in dem das Spektrum etwa nach erster Ordnung auszuwerten ist, $^4J_{\text{OH,H}^{7a}} = 0.35$ Hz.**



Zusammenfassend läßt sich folgern: Die $^4J_{\text{H-C-C-OH}}$ -Fernkopplung in gesättigten Systemen hat Maxima bei ebener Anordnung des O-Atoms, des C—H-Protons und der verbindenden C-Atome, d. h. bei $\varphi = 180^\circ$ und 0° .

Die ebene Anordnung in diesem Sinne scheint sehr kritisch zu sein. In einer Reihe von Furanosen, bei denen Abweichungen vom optimalen Winkel φ nicht mehr als 30° betragen, konnten keine OH-Fernkopplungen beobachtet werden.

2. Abhängigkeit der $^4J_{\text{H-C-C-O-H}}$ -Kopplung vom Winkel φ

Die Analogie mit dem H—C—C—C—H-Fragment, die für den Winkel φ gilt, läßt vermuten, daß für eine maximale 4J -Kopplung im H—C—C—O—H-System auch der Winkel $\vartheta = 180^\circ$ oder 0° betragen muß (Abbild. 1). Ein strenger Beweis hierfür läßt sich schwer führen, da das Hydroxylproton um die C—O-Achse im allgemeinen mit sehr niedriger Rotationsbarriere (CH_3OH etwa 1 kcal/Mol¹⁸⁾) rotiert. Eine Aussage über die Konformation eines Hydroxylprotons gibt, wenn sich intramolekulare H-Brücken bilden können, das IR-Spektrum der betreffenden Verbindung in CCl_4 . Jedoch kann die Wirksamkeit einer intramolekularen H-Brücke in den von uns verwendeten Lösungsmitteln Dimethylsulfoxid und Aceton anders sein als in CCl_4 .

¹⁶⁾ V. F. Bystrov und A. U. Stepanyants, J. molecular Spectroscopy **21**, 241 (1966).

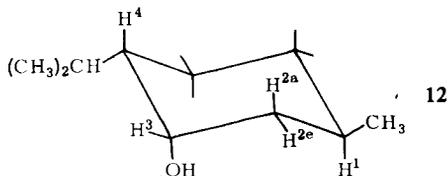
¹⁷⁾ H. Singer und K. Ballschmiter, Chem. Ber. **101**, 17 (1968).

¹⁸⁾ E. V. Ivash und D. M. Dennison, J. chem. Physics **21**, 1804 (1953).

Ein weiteres Maß für die Konformation eines Hydroxylprotons ist die ${}^3J_{\text{H-C-OH}}$ -Kopplung, für die *Stolow* und *Gallo*⁴⁾ eine der Gleichung für die ${}^3J_{\text{H-C-C-H}}$ -Kopplung analoge Beziehung angaben. Für die reine *gauche*-Stellung der koppelnden Protonen (Azimutwinkel $\Theta = 60^\circ$) sollte die ${}^3J_{\text{H-C-O-H}}$ -Kopplung etwa 2 Hz betragen und für die *trans*-Stellung ($\Theta = 180^\circ$) etwa 12 Hz.

Einen Hinweis für die Bedeutung des Winkels ϑ (Abbild. 1) für die ${}^4J_{\text{H-C-C-O-H}}$ -Kopplung gibt schon das letzte Beispiel **11**. In Dimethylsulfoxid/Aceton-Lösungen finden wir ${}^3J_{\text{OH, H}^1} = 4.65$ Hz und ${}^4J_{\text{OH, H}^7a} = 0.35$ Hz. In Benzol, in dem die *gauche*-Stellung nach Aussage der ${}^3J_{\text{OH, H}^1}$ -Kopplung von 2.80 Hz sehr viel idealer verwirklicht ist, wächst die 4J -Fernkopplung auf 0.60 Hz. Zur idealen *gauche*-Stellung des Hydroxylprotons ($\Theta = 60^\circ$) gehört der Winkel $\vartheta = 180^\circ$ oder der aus sterischen Gründen weniger wahrscheinliche Winkel $\vartheta = 60^\circ$.

Im Neomenthol (**12**)¹⁹⁾ hat die axiale Hydroxylgruppe zwei *trans*-axiale ($\varphi \approx 180^\circ$) Protonen benachbart. Die Fernkopplung zu H^4 und H^{2a} sollte also die Hydroxyllinien in Triplets aufspalten. Wir finden jedoch²⁰⁾ (Abbild. 3) ein Paar Dubletts mit geringfügig verbreiterten Linien. Das Hydroxylproton koppelt also mit einem der benachbarten axialen Protonen, und zwar mit H^4 , mit 0.58 Hz ganz bevorzugt. Die Kopplung zu H^{2a} ist kleiner als 0.1 Hz.



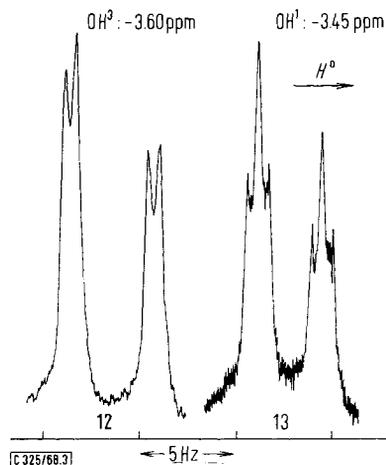
Das Proton H^3 (-3.34 ppm²⁰⁾) koppelt außer mit der OH-Gruppe (-3.60 ppm; $J = 4.30$ Hz)²¹⁾ mit den Protonen bei etwa -6.26 , -5.50 und -6.52 ppm. Von diesen Protonen koppeln -6.26 und -5.50 ppm miteinander. Es muß sich also um H^{2a} und H^{2e} handeln. Folglich liegt bei -6.52 ppm H^4 . Dieses Proton koppelt außer mit der OH-Gruppe mit -5.71 ppm, der Stelle, die mit zwei Methylgruppen gleichzeitig koppelt. Bei -5.71 ppm liegt also das Methinproton der Seitenkette. Hierdurch wird die Zuordnung von H^4 bestätigt. Schließlich liegt H^1 , gekennzeichnet durch seine Kopplung mit nur einer CH_3 -Gruppe, bei etwa -5.60 ppm und koppelt z. B. mit H^{2e} bei -6.26 ppm.

Da nach der ${}^3J_{\text{OH, H}^3}$ -Kopplung von 4.30 Hz die *gauche*-Stellung des Hydroxylprotons weitgehend verwirklicht ist, und da nach Modellbetrachtungen eine Abstößung des Hydroxylprotons durch die benachbarte Isopropylgruppe sehr plausibel erscheint, nehmen wir an, daß das Hydroxylproton bevorzugt zwischen H^3 und C^2 steht, d. h. $\vartheta_{\text{OH, C}^2} \sim 180^\circ$ bzw. $\vartheta_{\text{OH, C}^2} \sim 60^\circ$, und schließen aus der einseitigen Fernkopplung zu H^4 , daß diese maximal ist für $\vartheta = 180^\circ$ und für $\vartheta = 60^\circ$ verschwindet.

19) Menthol zeigt keine OH-Fernkopplung ($\varphi \approx 60^\circ$).

20) In Aceton- d_6 /Dimethylsulfoxid- d_6 /Benzol (3 : 1 : 1). Die Probe war entgast. Benzol diente als Locksignal und Standard.

21) C. P. Rader, J. Amer. chem. Soc. **88**, 1713 (1966).



Abbild. 3. 100-MHz-Protonenresonanz der Hydroxylprotonen von Neomenthol (12) und *trans*-3-tert.-Butyl-cyclohexanol (13)²⁰⁾

Im *trans*-3-tert.-Butyl-cyclohexanol²²⁾ (13) ist der dirigierende Einfluß der tert.-Butylgruppe auf das Hydroxylproton offensichtlich gering. Hier finden wir²⁰⁾ die Aufspaltung der Hydroxylresonanzen (-3.45 ppm, $^3J_{\text{H}^1, \text{OH}} = 3.30$ Hz) in Triplets (Abbild. 3) mit etwa 0.5 Hz Linienabstand. Im aliphatischen Bereich finden sich zwei Stellen (etwa -5.98 und -6.16 ppm), die sowohl mit der OH-Gruppe wie mit H^1 koppeln.

Die Spektren von *cis*-4-tert.-Butyl-cyclohexanol^{23, 24)} (14) und 1-Hydroxy-cyclohexan-carbonsäure-(1)-methylester²⁴⁾ (15) sind nicht nach erster Ordnung auszuwerten, da die Unterschiede der chemischen Verschiebungen von H^{2a} bzw. H^{6a} und H^{3a} bzw. H^{5a} zu ähnlich sind. In beiden Fällen sind die Hydroxyllinien breit mit angedeutetem Triplettcharakter und koppeln im aliphatischen Bereich.

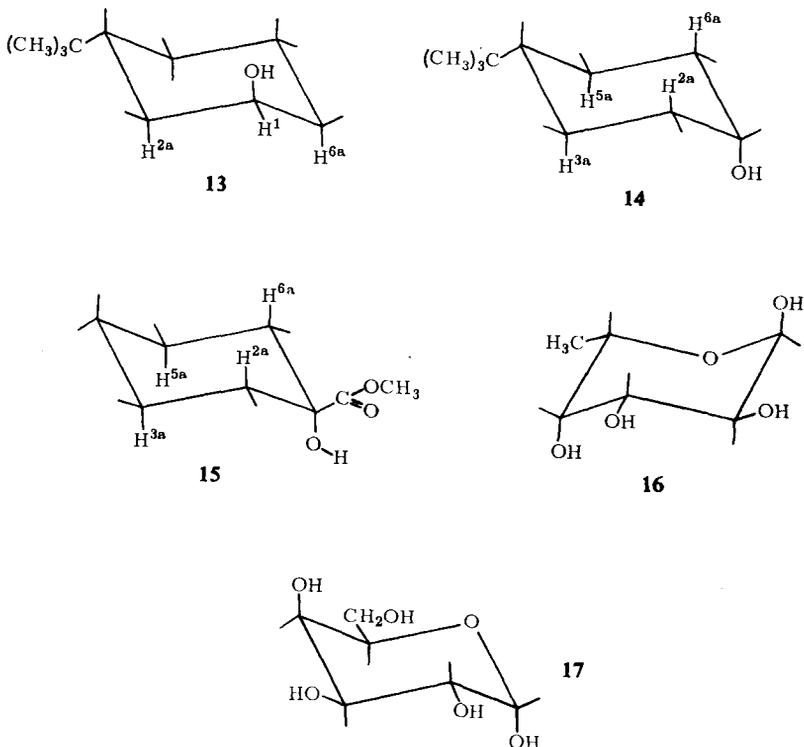
In den Verbindungen α -D-Glucose (3)⁸⁾, α -L-Fucose (16)¹²⁾ und α -D-Galaktose⁸⁾ (17) usw., die alle eine axiale anomere Hydroxylgruppe neben einer äquatorialen epimeren OH-Gruppe tragen, beträgt $^3J_{\text{OH}^1, \text{H}^1} \approx 4.5$ Hz und $^3J_{\text{OH}^1, \text{H}^{2a}} \approx 0.8$ Hz. Entfernt man die OH-Gruppe in 2-Stellung wie in der 2-Desoxy- α -D-glucose⁸⁾ (1), so finden wir $^3J_{\text{OH}^1, \text{H}^1} = 3.9$ Hz. Das statistische Gewicht der reinen *gauche*-Form ist also größer geworden. Gleichzeitig wächst die OH-Fernkopplung auf $^4J_{\text{OH}^1, \text{H}^{2a}} = 1.7$ Hz. Zur Deutung dieses Befundes machen wir die naheliegende Annahme, daß in der 2-Desoxy- α -D-glucose (1) das Proton der anomeren Hydroxylgruppe bevorzugt zwischen H^1 und dem Ringsauerstoff steht (Abbild. 4), denn hier haben die sich abstoßenden freien Elektronenpaare der geminalen Sauerstoffe maximalen Abstand²⁵⁾.

²²⁾ *cis*-3-tert.-Butyl-cyclohexanol zeigt keine OH-Fernkopplung.

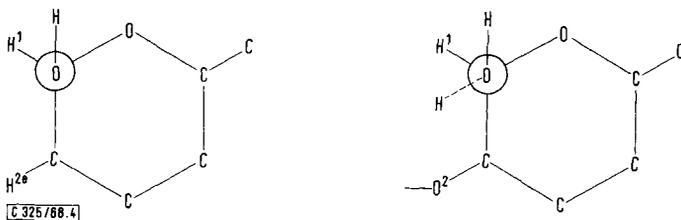
²³⁾ *trans*-4-tert.-Butyl-cyclohexanol zeigt keine OH-Fernkopplung.

²⁴⁾ In Aceton- d_6 /Dimethylsulfoxid- d_6 /Benzol (2 : 2 : 1). Die Probe war entgast. Benzol diente als Locksignal und Standard.

²⁵⁾ C. A. Coulson, Research **10**, 149 (1957).



Die andere mögliche *gauche*-Anordnung mit dem anomeren Hydroxylproton zwischen H^1 und C^2 sollte wegen des minimalen Abstands der Elektronenpaare von O^1 und O^5 benachteiligt sein. Trägt C^2 jedoch eine äquatoriale Hydroxylgruppe, so wirken deren



Abbild. 4. Zur Konformation des anomeren Hydroxylprotons von α -Pyranosen

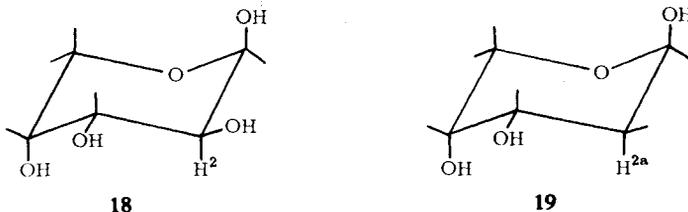
freien Elektronenpaare ebenfalls auf O^1 abstoßend und beide *gauche*-Anordnungen bekommen etwa gleiches Gewicht. Hinzu kommt die Möglichkeit einer Wasserstoffbrücke von OH^1 nach O^2 ²⁶⁻²⁸).

²⁶⁾ L. P. Kuhn, J. Amer. chem. Soc. **74**, 2492 (1952).

²⁷⁾ L. P. Kuhn, J. Amer. chem. Soc. **76**, 4323 (1954).

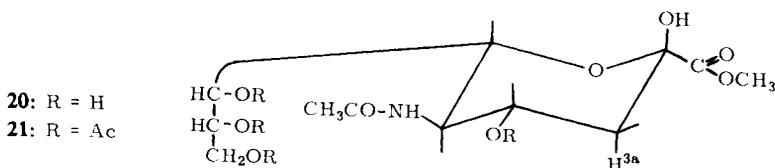
²⁸⁾ S. A. Barker, J. S. Brimacombe, A. B. Foster, D. H. Whiffen und G. Zweifel, Tetrahedron [London] **7**, 10 (1959).

Diesen „2-Desoxy-Effekt“ zeigt auch der Vergleich von β -D-Arabinopyranose (**18**) mit 2-Desoxy- β -D-ribosepyranose (**19**). Auch hier finden wir für den 2-Desoxy-zucker (**19**)⁸⁾ eine etwa doppelt so große Fernkopplung $J_{\text{OH}^1, \text{H}^{2a}} = 0.7 \text{ Hz}$ wie für **18**¹²⁾ mit äquatorialem OH in 2-Stellung ($J_{\text{OH}^1, \text{H}^2} \sim 0.3 \text{ Hz}$).



Beide Zucker haben 1C-Konformation^{29,30)}, die in Lösung nach Aussage der kleinen Kopplungen $J_{\text{H}^{1e}, \text{H}^{2a}}$ (2.4 Hz für **18**; 2.9 Hz für **19**) im Vergleich zu den entsprechenden Kopplungen anderer Zucker (z. B. **1** und **3**: $J_{\text{H}^{1e}, \text{H}^{2a}} = 3.5 \text{ Hz}$) etwas abgeflacht sind oder im Gleichgewicht mit geringen Anteilen der C1-Konformationen stehen. Es ist also $\varphi < 180^\circ$, und die Fernkopplungen sind, unabhängig von ϑ , kleiner als in den entsprechenden Verbindungen **3** und **1**.

Die größte bisher beobachtete OH-Fernkopplung zeigt *N*-Acetyl-neuraminsäuremethylester (**20**)³¹⁾ mit $^4J_{\text{OH}^{2a}, \text{H}^{3a}} = 2.3 \text{ Hz}$ ³²⁾. Zusätzlich zur abstoßenden Wirkung des Ringsauerstoffes auf O² und der fehlenden äquatorialen OH-Gruppe an C³ kommt hier der richtende Einfluß der Hydroxyle der Seitenkette an C⁶³³⁾ und der C¹=O-Gruppe. Im Tetraacetat **21** entfällt die Wirkung der Seitenkette. Wir finden nur noch $^4J_{\text{OH}^{2a}, \text{H}^{3a}} = 1.9 \text{ Hz}$ ³²⁾.



Im IR-Spektrum von **21** in 0.0002*m* Lösung in CCl₄ (und auch in CHCl₃) fehlt die Valenzschwingung einer nicht gebundenen OH-Gruppe völlig. Statt dessen finden wir eine auf eine intramolekulare Wasserstoffbrücke hindeutende Bande bei 3503/cm und eine weitere, auch in dieser Verdünnung noch deutlich konzentrationsabhängige Bande bei 3363/cm, die auf intermolekulare H-Bindungen hinweist. Eine scharfe

²⁹⁾ A. Hordvik, Acta chem. scand. **15**, 16 (1961).

³⁰⁾ S. Furberg, Acta chem. scand. **14**, 1357 (1960).

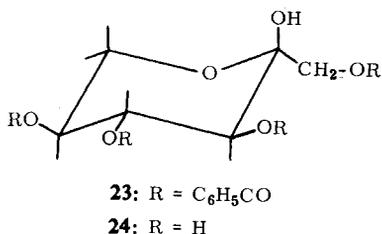
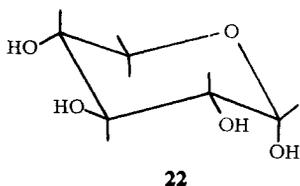
³¹⁾ Wir danken Frau Dr. A. Gauhe für eine Probe dieser Verbindung.

³²⁾ In Dimethylsulfoxid-*d*₆/Aceton-*d*₆/Tetramethylsilan (2 : 2 : 1). Tetramethylsilan diente als Locksignal und Standard. Die Probe war entgast.

³³⁾ L. P. Kuhn, P. von R. Schleyer, W. F. Baitinger Jr. und L. Ebersson, J. Amer. chem. Soc. **86**, 650 (1964).

Bande bei 3431/cm ordnen wir der NH-Gruppe zu. Die Absorption bei 3503/cm liegt etwas oberhalb der zu erwartenden Oberschwingung von $\nu(\text{C}=\text{O})$ bei 1749/cm, ist also eine $\nu(\text{OH})$ -Bande. Da **21** in $\text{CDCl}_3/\text{Aceton-d}_6$ (1:1) ebenfalls eine Fernkopplung von 1.9 Hz zeigt und alle bisherigen Befunde nur unter der Annahme deutbar werden, daß die OH-Fernkopplung für $\vartheta = 180^\circ$ maximal ist, wird das Proton der H-Brücke nicht ekliptisch über C^1 stehen und auf die Carbonylgruppe hingerichtet sein, sondern eine weitgehend fixierte *gauche*-Stellung zwischen Ringsauerstoff und C^1 einnehmen.

Die oben erwähnte Wirkung der Seitenkette an C^5 bei Pyranosen zeigt auch der Vergleich von α -D-Glucose (**3**) und α -D-Galaktose (**17**) mit hydroxylhaltiger Seitenkette an C^5 einerseits und α -D-Xylose (**22**) und β -D-Arabinose (**18**) ohne Seitenkette andererseits. Für die Pyranosen mit Seitenkette finden wir $^3J_{\text{H}^1, \text{OH}^1} = 4.5$ Hz und $^4J_{\text{OH}^1, \text{H}^{2a}} \approx 0.8$ Hz. Für **18** finden wir $^3J_{\text{OH}^1, \text{H}^1} = 5.4$ Hz und $^4J_{\text{OH}^1, \text{H}^{2a}} \sim 0.3$ Hz (s. o.) und für **22**¹²⁾ $^3J_{\text{OH}^1, \text{H}^1} = 4.8$ Hz und $^4J_{\text{OH}^1, \text{H}^{2a}} \sim 0.5$ Hz. Für die Verbindungen ohne Seitenkette ist also der Anteil der reinen *gauche*-Stellung ($\vartheta = 180^\circ$) des anomeren Hydroxylprotons zwischen Ringsauerstoff und H^1 geringer als bei den Verbindungen mit Seitenkette.

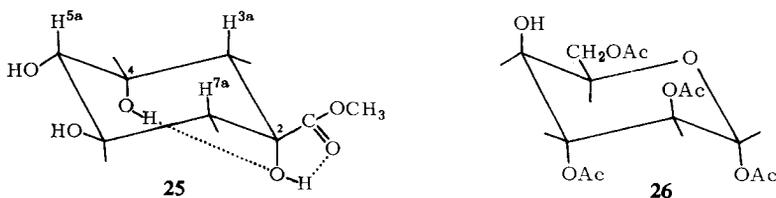


Für die 1.3.4.5-Tetra-*O*-benzoyl- α -L-sorbypyranose (**23**) bewiesen *Paulsen* und Mitarbb.³⁴⁾ die 1C-Konformation und α -Konfiguration. Sie beobachteten bereits vor unserer ersten Mitteilung⁶⁾ eine OH-Fernkopplung von OH^2 nach H^3 von 1.0 Hz in CDCl_3 . Im IR-Spektrum einer 0.001 *m* Lösung von **23** in CCl_4 findet sich neben der Valenzschwingung der intramolekular gebundenen OH^2 -Gruppe bei 3435/cm (breit) auch die Bande der nichtgebundenen OH-Gruppe bei 3582/cm mit gleicher Extinktion. Für die OH-Fernkopplung finden wir $^4J_{\text{OH}^2, \text{H}^3} = 1.1$ Hz in Dimethylsulfoxid/Aceton⁸⁾ und 1.3 Hz in Aceton- d_6/CDCl_3 (1:1). Für die freie α -L-Sorbypyranose (**24**), bei der die richtende Wirkung einer Wasserstoffbrücke zum Benzoylrest am C^1 entfällt, finden wir⁸⁾ analog zu den Verbindungen **3**, **16** und **17** eine Fernkopplung $^4J_{\text{OH}^2, \text{H}^3} \approx 0.8$ Hz.

Wie wichtig das Zusammenspiel des Ringsauerstoffs und einer H-Brücke in Richtung C^1 , möglichst in Kombination mit einer fehlenden vicinalen äquatorialen Sauerstofffunktion für eine möglichst optimale *gauche*-Stellung ($\vartheta = 180^\circ$) des anomeren Hydroxylprotons zwischen Pyranosesauerstoff und C^1 in **20**, **21** und **23** ist, zeigt das Beispiel des Chinasäure-methylesters (**25**). Wie in **20** ist eine H-Brücke von OH^2 zum

³⁴⁾ *H. Paulsen, H. Köster und K. Heyns, Chem. Ber.* **100**, 2669 (1967).

C¹-Carbonyl möglich. Es fehlt jedoch der Ringsauerstoff. Die Konformation des Hydroxylprotons an C² ist nicht mehr *gauche*, sondern weitgehend ekliptisch zu C¹ ($\vartheta \approx 120^\circ$). Diese Anordnung wird noch stabilisiert durch eine Wasserstoffbrücke von OH⁴ nach OH²²⁶⁾, die gleichzeitig das Proton an O² etwas in Richtung der *gauche*-Stellung zwischen C¹ und C⁷ verschiebt. Diese H-Brücke folgt aus der großen Kopplung $^3J_{H^4, OH^4} = 6.1 \text{ Hz}$ — für $\Theta = 150^\circ$ werden etwa 9 Hz erwartet⁴⁾ — und durch einen geringen, aber reproduzierbaren Kern-Overhauser-Effekt³⁵⁾, den man bei Spin-sättigung von OH² (5.42 ppm) für das Signal von OH⁴ (4.56 ppm), nicht aber für OH⁵ und OH⁶, in einer sorgfältig entgasten Probe beobachtet. Die Hydroxylprotonen OH² und OH⁴ sind schwach an H^{3a} ferngekoppelt, OH⁴ außerdem an H^{5a}, OH² jedoch nicht erkennbar an H^{7a}. Diese Fernkopplungen sind von der Größenordnung 0.1 Hz und machen sich nur als geringe Verschärfung der Signale beim Entkoppeln bemerkbar.



Für die 1.2.3.6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-idopyranose (**26**) haben *Paulsen* und Mitarbb.³⁶⁾ die C¹-Konformation bewiesen. Das Hydroxylproton zeigt in CDCl₃ eine Kopplung $^3J_{OH^4, H^4} = 9.8 \text{ Hz}$ ³⁶⁾, d. h. $\Theta \approx 150^\circ$ ⁴⁾. Das Hydroxylproton ist also in den Ring hinein gerichtet und dürfte in Analogie zu 1.3-diaxialen Cyclohexandiolen²⁶⁾ eine H-Brücke zu O² bilden. Eine Fernkopplung von OH⁴ zum axialen H⁵ konnten *Paulsen* und Mitarbb. trotz eingehender Untersuchung weder in CDCl₃ noch in Dimethylsulfoxid beobachten³⁷⁾.

Die Beispiele **25** und **26** zeigen, daß Abweichungen von bereits 30° vom optimalen Winkel $\vartheta = 180^\circ$ die OH-Fernkopplung nahezu verschwinden lassen.

Die 1.3-diaxiale Cyclohexan-diol-Gruppierung findet sich auch im Tris-deacetyl-khivorin (**27**)^{38, 39)}. Für keine der drei Hydroxylgruppen ($^3J_{OH, H} = 6.1, 7.9$ und 3.5 Hz) konnten wir eine OH-Fernkopplung nachweisen⁸⁾.

Eine verhältnismäßig kleine OH-Fernkopplung zeigt die axiale Hydroxylgruppe im *meso*-Inosit (**28**). Wir finden ⁴⁰⁾ $^3J_{OH^1, H^1} = 3.3 \text{ Hz}$ und $^4J_{OH^1, H^2} = ^4J_{OH^1, H^6} \sim 0.3$ bis 0.5 Hz . Beide *gauche*-Stellungen sind gleich wahrscheinlich. Wäre das Hydroxylproton in einer *gauche*-Stellung fixiert, so sollte die Fernkopplung unter sonst gleichen Umständen doppelt so groß sein.

³⁵⁾ R. Kaiser, J. chem. Physics **39**, 2435 (1963).

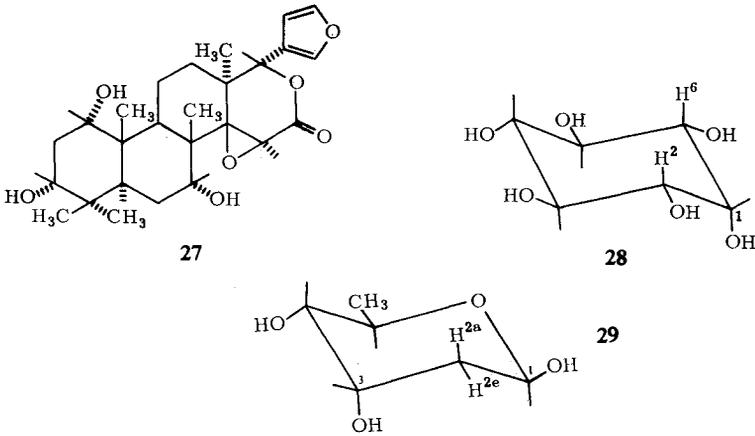
³⁶⁾ H. Paulsen, W. Trautwein, F. G. Espinosa und K. Heyns, Chem. Ber. **100**, 2822 (1967).

³⁷⁾ H. Paulsen, private Mitteilung.

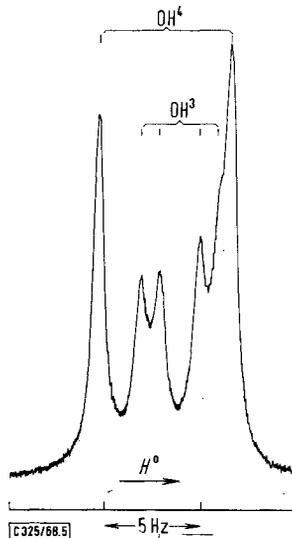
³⁸⁾ A. Akisanya, E. O. Arene, C. W. L. Bevan, D. E. V. Ekong, M. N. Nwaji, J. I. Okogun, J. W. Powell und D. A. H. Taylor, J. chem. Soc. [London] C **1966**, 506.

³⁹⁾ Wir danken Herrn Prof. Dr. D. E. U. Ekong, Univ. Ibadan/Nigeria, für eine Probe dieser Substanz.

⁴⁰⁾ In Dimethylsulfoxid-d₆ mit Aceton als Locksignal.



Dies ist der Fall bei der β -D-Digitoxose (29) (Abbild. 5), deren C1-Konformation z. B. aus den Kopplungen⁸⁾ $J_{H^{2a}, H^3} = 2.8$ Hz und $J_{H^{2e}, H^3} = 3.4$ Hz und deren β -Konfiguration aus $J_{H^1, H^{2a}} = 9.4$ Hz folgt. Von den Hydroxylprotonen sind die Linien des zu OH³ gehörigen Dubletts ($^3J_{OH^3, H^3} = 3.1$ Hz) nocheinmal in Dubletts gespalten, und zwar ist OH³ mit $^4J_{OH^3, H^{2a}} = 1.05$ Hz nur an H^{2a}, nicht aber an H⁴ gekoppelt. Eine Wasserstoffbrücke²⁷⁾ von OH³ nach O⁴ fixiert das axiale Hydroxylproton offensichtlich weitgehend in der *gauche*-Stellung zwischen H³ und C⁴. Die ebenfalls denkbare H-Brücke von OH⁴ nach O³ hat keine Bedeutung, möglicherweise deshalb, weil hier das Hydroxylproton an O⁴ *gauche* zu C⁵ und C³ stehen würde, während im ersten und tatsächlich beobachteten Fall dieses Proton zwischen C⁵ und H⁴ steht. Ganz analog koppelt in der α -L-Fucopyranose (16) OH⁴ nur mit H⁵, nicht aber mit H⁴.



Abbild. 5. 100-MHz-Protonenresonanz von OH³ und OH⁴ von β -D-Digitoxose⁸⁾ (29)

Abschließend soll noch einmal betont werden, daß eine *trans*-Anordnung ($\varphi = 180^\circ$) einer Hydroxylgruppe und eines Protons im Fragment $\text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{H}$ nicht hinreichend für das Auftreten einer OH-Fernkopplung von mehr als 0.1 Hz ist. Die bisherigen Daten lassen sich nur deuten, wenn auch die Konformation des Hydroxylprotons in Betracht gezogen wird. Die OH-Fernkopplung ist maximal für die ebene Anordnung der koppelnden Protonen und der sie verbindenden Atome, d. h. für $\varphi = 180^\circ$ und $\varphi = 0^\circ$ bei gleichzeitigem $\vartheta = 180^\circ$ (oder vermutlich auch $\vartheta = 0^\circ$), und scheint schon bei kleinen Abweichungen von dieser koplanaren Konformation rasch abzufallen. Für die analytische Anwendung der OH-Fernkopplung bedeutet dies Einschränkung und Vorteil zugleich. Auf Grund einer fehlenden OH-Fernkopplung kann nicht eine *trans*- oder ekliptische Anordnung einer Hydroxylgruppe und eines vicinalen Protons ausgeschlossen werden. Andererseits bietet die Abhängigkeit vom Winkel ϑ die Möglichkeit, die Konformation eines Hydroxylprotons (im Gegensatz zur Hydroxylgruppe!) in Lösung zu bestimmen.

Zusammenstellung der beobachteten $^3J_{\text{H-C-O-H}}$ -Kopplungen und der zugehörigen $^4J_{\text{H-C-C-O-H}}$ -Kopplungen in Hz

Verbindung	a,b	$^3J_{a,b}$	a,c	$^4J_{a,c}$
18)	$\text{OH}_\alpha^1, \text{H}_\alpha^1$	3.9	$\text{OH}_\alpha^1, \text{H}_\alpha^{2a}$	1.7
38)	$\text{OH}_\alpha^1, \text{H}_\alpha^1$	4.5	$\text{OH}_\alpha^1, \text{H}_\alpha^2$	0.8
7 ¹²)	OH^3, H^3	3.1	$\text{OH}^3, \text{H}^{2a}$	~0.4
	—	—	$\text{OH}^3, \text{H}^{4a}$	~0.4
9 ¹²)	OH^3, H^3	3.2	OH^3, H	~0.4
	—	—	$\text{OH}^{14}, \text{H}^{15\alpha} (?)$	~0.3
10 ^{8,12})	OH^3, H^3	3.3	OH^3, H	~0.3
	—	—	$\text{OH}^5, \text{H}^{4a} (?)$	~0.3
	—	—	$\text{OH}^{14}, \text{H}^{15\alpha} (?)$	~0.3
11 ⁸)	$\text{OH}, \text{H}^{1'}$	4.65	OH, H^{7a}	0.35
11 in Benzol	$\text{OH}, \text{H}^{1'}$	2.80	OH, H^{7a}	0.60
12 ²⁰)	OH, H^3	4.30	OH, H^4	0.58
13 ²⁰)	OH, H^1	3.30	OH, H^{6a}	~0.48
			OH, H^{2a}	~0.48
14 ²⁴)	OH, H^1	3.1	OH, H^{6a}	~0.4
			OH, H^{2a}	~0.4
15 ²⁴)			OH, H^{2a}	~0.3
			OH, H^{4a}	~0.3
16 ¹²)	OH^1, H^1	4.5	OH^1, H^2	~0.8
17 ⁸)	OH^1, H^1	4.5	OH^1, H^2	~0.8
18 ¹²)	OH^1, H^1	5.4	OH^1, H^2	~0.3
19 ⁸)	OH^1, H^1	5.0	$\text{OH}^1, \text{H}^{2a}$	0.7
20 ³²)	—	—	$\text{OH}^2, \text{H}^{3a}$	2.3
21 ³²)	—	—	$\text{OH}^2, \text{H}^{3a}$	1.9
21 in CDCl_3 / Aceton- d_6 (1:1)	—	—	$\text{OH}^2, \text{H}^{3a}$	1.9
22 ¹²)	OH^1, H^1	4.8	OH^1, H^2	~0.5
23 in CDCl_3	—	—	OH^2, H^3	1.0 ³⁴)
24 ⁸)	—	—	OH^2, H^3	~0.8
25 ⁸)	OH^4, H^4	6.1	$\text{OH}^4, \text{H}^{3a}$	~0.1
			OH^4, H^5	~0.1
	—	—	$\text{OH}^2, \text{H}^{3a}$	~0.1
28 ⁴⁰)	OH^1, H^1	3.3	$\text{OH}^1, \text{H}^2 =$	0.3—0.5
			OH^1, H^6	
29 ⁸)	OH^3, H^3	3.1	$\text{OH}^3, \text{H}^{2a}$	1.05

An die angegebenen Beträge der OH-Fernkopplungen (Tabelle) sind nicht die Forderungen an Genauigkeit zu stellen wie an andere Protonenkopplungen, denn die Linienbreiten der Hydroxylsignale sind auch unter günstigen Umständen meist größer als C—H-Signale. Das dürfte außer an relativ kurzen transversalen Relaxationszeiten T_2 vor allem an Protonenaustauschreaktionen liegen. Bei einer Relaxationszeit $T_2 = 5$ sec muß ein Proton etwa 20 sec an einem Sauerstoffatom verweilen, damit eine Fernkopplung von 0.5 Hz noch aufgelöst wird. Aber auch dann ist der gemessene Linienabstand noch merklich kleiner als die Kopplungskonstante⁴¹⁾. Es bedurfte oft mehrerer Probenansätze, bis etwa übereinstimmende Linienaufspaltungen erreicht wurden. Hinzu kommen mögliche Verbreiterungen durch „virtuelle Kopplungen“⁴²⁾, die jedoch in den angegebenen Beispielen von geringer Bedeutung sein sollten.

Zu untersuchen bleibt auch der Einfluß der Elektronegativität der Substituenten auf die OH-Fernkopplung. In der β -D-Digitoxose (**29**) ist nach Aussage der $^3J_{\text{OH}^3, \text{H}^3}$ -Kopplung von 3.1 Hz⁸⁾ die *gauche*-Stellung $\vartheta_{\text{OH}^3, \text{C}^2} = 180^\circ$ weitgehend verwirklicht. Die Fernkopplung beträgt in diesem Fall $^4J_{\text{OH}^3, \text{H}^{2a}} = 1.05$ Hz. Zu der 2-Desoxy- α -D-glucose (**1**) finden wir jedoch⁸⁾ bei ähnlich idealer *gauche*-Stellung ($J_{\text{OH}^1, \text{H}^1} = 3.9$ Hz) die viel größere Fernkopplung $^4J_{\text{OH}^1, \text{H}^{2a}} = 1.7$ Hz. Diese und andere der gegebenen Beispiele lassen einen merklichen Substituenteneffekt auf die Fernkopplung vermuten. Ein elektronenziehender Substituent geminal zur Hydroxylgruppe würde den Betrag der Fernkopplung vergrößern.

Wir danken Herrn Prof. Dr. Th. Wieland für die Förderung dieser Arbeit.

⁴¹⁾ M. Takeda und E. O. Stejskal, J. Amer. chem. Soc. **82**, 25 (1960).

⁴²⁾ G. B. Barlow, E. O. Bishop, P. R. Carey, R. D. Guthrie, M. A. Jensen und J. E. Lewis, Tetrahedron [London] **24**, 4517 (1968).