

Eberhard Breitmaier, Wolfgang Voelter, Günther Jung und Christian Tänzer

## Konfigurations-, Konformations- und Substituenteneinflüsse auf die $^{13}\text{C}$ -chemischen Verschiebungen von Glykosiden \*)

Aus dem Chemischen Institut der Universität D-7400 Tübingen

(Eingegangen am 9. Dezember 1970)

Die Impuls-Fourier-Transform- $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren von 20 Methyl- und Arylglykosiden werden diskutiert. Ihre Konfiguration und Konformation kann aus den  $^{13}\text{C}$ -chemischen Verschiebungen zugeordnet werden. Auch anomere Glykoside lassen sich auf diese Weise leicht unterscheiden.

### Influences of Configuration, Conformation, and Substituents on the $^{13}\text{C}$ Chemical Shifts in Glycosides \*)

The pulse Fourier transform  $^{13}\text{C}$  n.m.r. spectra of 20 methyl and aryl glycosides are discussed. Configurational and conformational assignments can be made using the  $^{13}\text{C}$  chemical shifts of these compounds. Anomeric glycosides can be easily distinguished following this method.

Die Bestimmung der Konfiguration und Konformation von Glykosiden ist ein elementares Problem der Zuckerchemie. Zu seiner Lösung wurde kürzlich die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie herangezogen. Die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren einiger Aldopyranosen<sup>1)</sup> und Methylglykoside<sup>2)</sup> konnten vollständig zugeordnet werden. Es ergab sich unter anderem, daß die  $^{13}\text{C}$ -Signale von Pyranose-C-Atomen, die axiale Hydroxy- oder Methoxygruppen tragen, bei höherem Feld liegen als die  $^{13}\text{C}$ -Signale solcher Pyranose-C-Atome, die äquatorial mit diesen Substituenten verknüpft sind. Wir haben die Impuls-Fourier-Transform-(abgek. IFT-) $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren einiger weiterer Methylglykoside sowie zahlreicher Phenylglykoside gemessen. Dabei sollten insbesondere die Einflüsse  $\alpha$ - oder  $\beta$ -glykosidischer Verknüpfung bei anomeren Glykosiden sowie von Substituenten auf die  $^{13}\text{C}$ -chemischen Verschiebungen untersucht werden. Die Meßdaten sind in Tab. 1 zusammengefaßt und werden in Abbild. 1 illustriert. Die chemischen Verschiebungen beziehen sich auf externes Tetramethylsilan. In Klammern sind die auf den Standard  $\text{CS}_2$  umgerechneten Verschiebungen angegeben.

Charakteristisch getrennt von den Signalen der anderen Pyranose-C-Atome erscheint das  $^{13}\text{C}$ -Signal des glykosidischen Kohlenstoffatoms C-1 zwischen  $-100$  und  $-107$  ppm. Bei axialer Verknüpfung der OR-Gruppen (R = Methyl und subst. oder

\*) 6. Mitteil. über Fourier-Transform- $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie; 5. Mitteil.: W. Voelter, G. Jung, E. Breitmaier und E. Bayer, Z. Naturforsch. 1971, im Druck.

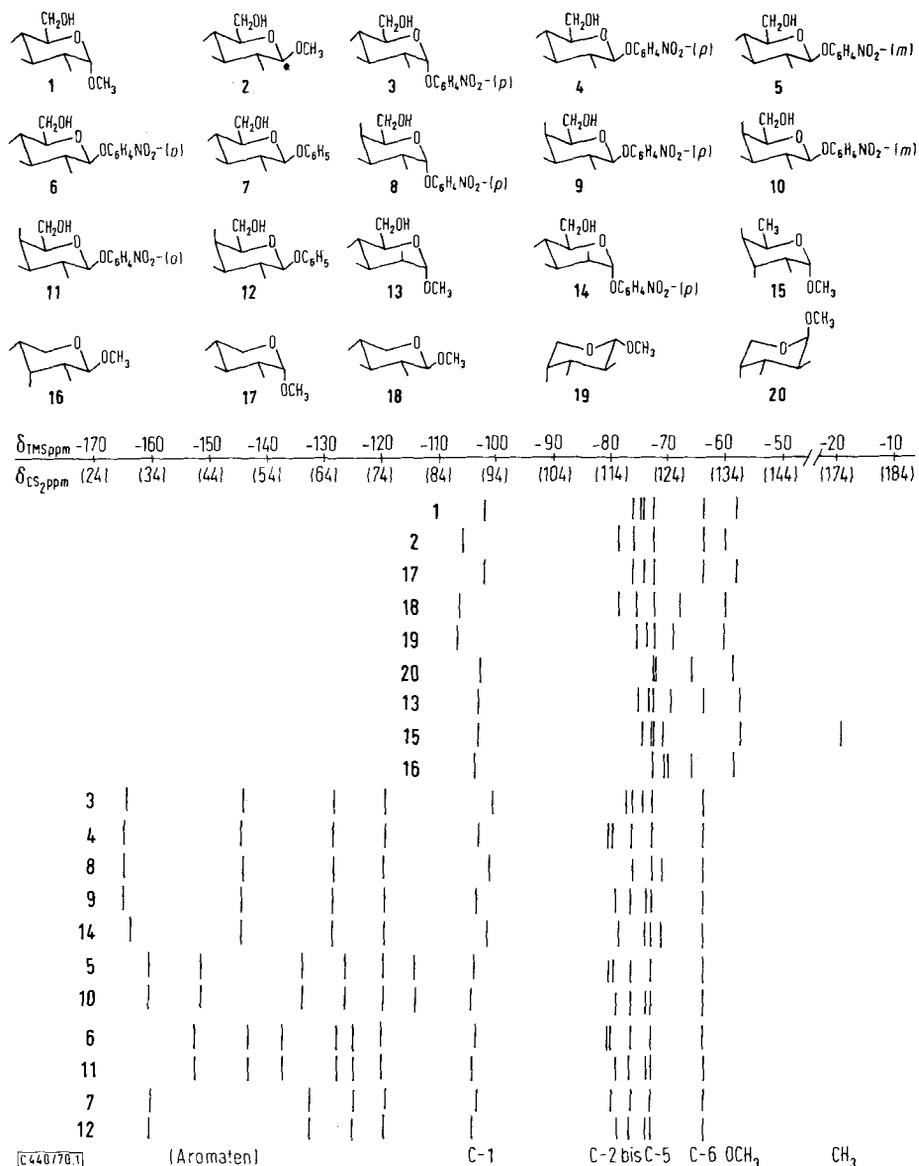
1) D. E. Dorman und J. D. Roberts, J. Amer. chem. Soc. 92, 1355 (1970).

2) 2a) A. S. Perlin und B. Casu, Tetrahedron Letters [London] 1969, 2921; 2b) A. S. Perlin, B. Casu und H. J. Koch, Canad. J. Chem. 48, 2596 (1970).

Tab. I. Chemische  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen von Glykopyranosiden gegen externes Tetramethylsilan (bzw. umgerechnet auf Schwefelkohlenstoff) ( $\delta$ -Werte in ppm)

-pyranosid	Konfor- mation <sup>3)</sup>	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	OCH <sub>3</sub>	Phenyl
$\alpha$ -Methyl- D-glucosyl-	C 1	-101.85 (92.15)	-74.2 (119.8)	-75.75 (118.25)	-72.15 (121.85)	-73.9 (120.1)	-63.2 (130.8)	-57.7 (136.3)	
$\beta$ -Methyl- D-glucosyl-	C 1	-105.8 (88.2)	-75.6 (118.4)	-77.5 (116.5)	-72.15 (121.85)	-77.5 (116.5)	-63.3 (130.7)	-59.7 (134.3)	
$\alpha$ -[p-Nitro- phenyl]- D-glucosyl-	C 1	-100.45 (93.55)	-74.1 (119.9)	-76.9 (117.1)	-72.5 (121.5)	-75.75 (118.25)	-63.45 (130.55)		-119.65; -128.25; -144.35; -164.85 (74.55); (65.75); (49.65); (29.15)
$\beta$ -[p-Nitro- phenyl]- D-glucosyl-	C 1	-102.7 (91.3)	-75.95 (118.05)	-80.05 (113.95)	-72.4 (121.6)	-79.3 (114.7)	-63.45 (130.55)		-119.45; -128.5; -144.55; -165.15 (74.55); (65.5); (49.45); (28.85)
$\beta$ -[m-Nitro- phenyl]- D-glucosyl-	C 1	-103.55 (90.45)	-76.05 (117.95)	-79.95 (114.05)	-72.6 (121.4)	-79.2 (114.8)	-63.55 (130.45)		-113.9; -119.55; -126.0; -133.45; -151.35; -160.55 (80.1); (74.45); (68.0); (60.55); (42.65); (33.45)
$\beta$ -[o-Nitro- phenyl]- D-glucosyl-	C 1	-103.25 (90.75)	-75.95 (118.05)	-80.05 (113.95)	-72.4 (121.6)	-79.5 (114.5)	-63.45 (130.55)		-119.85; -124.7; -127.5; -136.9; -143.05; -152.4 (74.15); (69.3); (66.5); (57.1); (50.95); (41.55)
$\beta$ -Phenyl- D-glucosyl-	C 1	-103.05 (90.95)	-75.8 (118.2)	-79.5 (114.5)	-72.4 (121.6)	-79.3 (114.7)	-63.55 (130.45)		-119.0; -124.6; -132.15; -153.5 (75.0); (69.4); (61.85); (40.5)
$\alpha$ -[p-Nitro- phenyl]- D-galaktosyl-	C 1	-100.75 (93.25)	-75.5 (118.5)	-71.2 (123.8)	-70.45 (123.55)	-72.05 (121.95)	-63.0 (131.0)		-119.55; -128.15; -144.15; -165.05 (74.45); (65.85); (49.85); (28.95)
$\beta$ -[p-Nitro- phenyl]- D-galaktosyl-	C 1	-103.35 (90.65)	-73.15 (120.85)	-76.05 (117.95)	-71.1 (122.9)	-78.55 (115.45)	-63.45 (130.55)		-119.45; -128.4; -144.45; -165.3 (74.55); (65.6); (49.55); (28.7)

β-1-m-Nitro-phenyl-β-D-galaktose	C 1	10	--104.2 (89.8)	--73.25 (120.75)	--76.05 (117.95)	--71.1 (122.9)	--78.65 (115.35)	--63.45 (130.55)	--113.9; (80.1);	--119.55; (74.45);	--126.2; (67.8);	--133.55; (60.45);	--173.05; (20.95);	--160.65 (33.35)
β-1-p-Nitro-phenyl-β-D-galaktose	C 1	11	--104.1 (89.9)	--73.15 (120.85)	--76.25 (117.75)	--71.1 (122.9)	--78.65 (115.35)	--63.45 (130.55)	--119.95; (74.05);	--124.7; (69.3);	--127.5; (66.5);	--137.0; (57.0);	--152.55; (41.45);	--143.15 (50.85)
β-Phenyl-β-D-galaktose	C 1	12	--104.0 (90.0)	--73.55 (120.45)	--76.4 (117.6)	--71.3 (122.7)	--78.3 (115.7)	--63.65 (130.35)	--119.3; (74.7);	--124.9; (69.1);	--132.5; (61.5);	--160.4 (33.6)		
α-Methyl-β-D-mannose	C 1	13	--103.2 (90.8)	--73.1 (120.9)	--72.35 (121.65)	--69.2 (124.8)	--74.95 (119.05)	--63.4 (130.6)	--57.15 (136.85)					
α-1-p-Nitro-phenyl-β-D-mannose	C 1	14	--101.5 (92.5)	--73.4 (120.6)	--72.5 (121.5)	--69.45 (124.55)	--78.0 (116.0)	--63.75 (130.25)	--119.55; (74.45);	--128.4; (65.6);	--144.45; (49.55);	--164.1 (29.9)		
α-Methyl-L-thamnose	C 1	15	--103.3 (90.7)	--74.5 (119.5)	--70.9 (123.1)	--70.9 (123.1)	--72.0 (122.0)	--19.15 (174.85)	--70.9 (116.85)					
β-Methyl-β-D-ribose	C 1, 1 C	16	--103.85 (90.15)	--70.4 (123.6)	--72.65 (121.35)	--69.85 (124.15)	--65.55 (128.45)	--	--58.3 (135.7)					
α-Methyl-β-D-xylose	C 1	17	--102.1 (91.9)	--73.95 (118.1)	--75.9 (118.1)	--72.0 (122.0)	--63.64 (130.4)	--	--57.8 (136.2)					
β-Methyl-β-D-xylose	C 1	18	--106.55 (87.45)	--75.5 (118.5)	--78.4 (115.6)	--71.8 (122.2)	--67.7 (126.3)	--	--59.7 (134.3)					
α-Methyl-β-D-arabiose	1 C	19	--107.0 (87.0)	--73.75 (120.25)	--75.35 (118.65)	--71.15 (122.85)	--68.9 (125.1)	--	--59.95 (134.05)					
β-Methyl-β-D-arabiose	1 C	20	--102.65 (91.35)	--71.7 (122.3)	--71.7 (122.3)	--70.95 (123.05)	--65.35 (128.65)	--	--58.1 (135.9)					



Abbild. 1. Strichdiagramm der  $^{13}C$ -Signale von Glykopyranosiden (in den Formeln bedeuten Striche ohne Substituenten OH-Gruppen)

unsubst. Phenyl) liegt das  $^{13}C$ -1-Signal um 2 bis 4,5 ppm bei höherem Feld als bei äquatorialer Verknüpfung. Bei Methylglykosiden ist dieser Unterschied mit 4 bis 4,5 ppm etwas größer im Vergleich zu Phenylglykosiden mit etwa 2,5 ppm. Beim Übergang von Methyl- zu Phenyl-glykopyranosiden beobachtet man eine Verschiebung der  $^{13}C$ -1-Signale nach höherem Feld, die bei äquatorial mit C-1 verknüpften

O-Arylgruppen deutlich größer ist (Abbild. 1). Die Elektronendichte an C-1 scheint daher bei äquatorialer Verknüpfung mit O-Arylgruppen stärker zuzunehmen (größere magnetische Abschirmung) als bei axialer Verknüpfung.

Die Zuordnung der Signale von C-2, C-3, C-4 und C-5 ergibt sich, wenn man berücksichtigt, daß sich der Konfigurationswechsel an C-1 bei dem Übergang vom  $\alpha$ - zum  $\beta$ -Anomeren infolge der besonders starken 1.3-diaxialen Wechselwirkung auf die chem. Verschiebung von C-3 und C-5 stark, auf die von C-2 jedoch schwächer auswirkt.

Für C-4 ist dieser Einfluß wegen des großen Abstandes von C-1 am geringsten. Tatsächlich erscheint das  $^{13}\text{C}$ -4-Signal der gemessenen Glykoside in dem engen Bereich zwischen  $-69.2$  und  $-72.6$  ppm. Diese Verschiebung ist für beide Anomeren eines jeden Glykosids nahezu gleich und zeigt fast keine Abhängigkeit von der Art des Glykosids (vgl. Methyl-, *p*-, *m*-, *o*-Nitro-phenyl- sowie Phenyl-glucopyranoside in Tab. 1). Jedoch beobachtet man hier, daß eine axiale Hydroxygruppe an C-4 eine Verschiebung des  $^{13}\text{C}$ -4-Signals um 1–2 ppm nach höherem Feld zur Folge hat (vgl. Xylo- und Arabinopyranoside sowie Gluco- und Galaktopyranoside in Tab. 1 und Abbild. 1). Die  $^{13}\text{C}$ -Signale von C-2 und C-3 liegen zwischen  $-70$  und  $-80$  ppm. Im selben Bereich erscheint auch das  $^{13}\text{C}$ -Signal der tertiären C-5-Atome von Hexosen. Ist C-5 dagegen sekundär, wie in den gemessenen Pentosiden, so erscheint das zugehörige  $^{13}\text{C}$ -Signal bei höherem Feld, nämlich zwischen  $-63.5$  und  $-69$  ppm.

In dem sehr engen Bereich zwischen  $-63$  und  $-63.5$  ppm erscheint das  $^{13}\text{C}$ -6-Signal der Hydroxymethylgruppe von Hexosen. Es ist wie das  $^{13}\text{C}$ -4-Signal unabhängig von der Konfiguration an C-1 und von der Art des Glykosids (Tab. 1). Es fällt, ähnlich wie das  $^{13}\text{C}$ -1-Signal, nicht in den Bereich anderer  $^{13}\text{C}$ -Signale des Pyranoseringes. Ist C-6 Teil einer Methylgruppe, wie in 6-Desoxy-zuckern, z. B.  $\alpha$ -L-Rhamnopyranosid, so liegt sein  $^{13}\text{C}$ -Signal bei sehr hohem Feld, z. B. bei  $-19.5$  ppm für **15**.

Schließlich hängen auch die zwischen  $-57$  und  $-60$  ppm erscheinenden  $^{13}\text{C}$ -Signale der Methoxygruppen in Methylglykopyranosiden charakteristisch von der Konfiguration an C-1 ab: Axiale Methoxygruppen an C-1 liegen im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum um 2 bis 3 ppm bei höherem Feld als äquatoriale. Ein entsprechendes Verhalten für das mit C-1 verknüpfte O-C<sub>Aryl</sub>-Atom von Phenylglykosiden konnte in dieser charakteristischen Form nicht erkannt werden. Die  $^{13}\text{C}$ -Signale der O-Arylgruppen an C-1 erscheinen deutlich getrennt von denen des Pyranosegerüsts zwischen ca.  $-110$  und  $-175$  ppm. Eine Abhängigkeit dieser Signale von der Konfiguration der Glykopyranoside, insbesondere an C-1, konnte im Rahmen der Meßgenauigkeit nicht erkannt werden. Daher gehen wir im Rahmen dieser Untersuchungen über Konfiguration und Konformation von Zuckern nicht näher auf die Diskussion dieses Spektrenteils ein.

Im übrigen kann sich aus der  $^{13}\text{C}$ -chemischen Verschiebung, insbesondere von C-1, auch die Konformation eines Glykosids ergeben. Lagen z. B. Methyl- $\alpha$ - und - $\beta$ -D-arabinopyranosid wie Methyl- $\alpha$ - und - $\beta$ -D-xylo- sowie -glucopyranosid in der C-1-Konformation<sup>3)</sup> vor, so stünde die Methoxygruppe am glykosidischen C-1-Atom in Methyl- $\alpha$ -D-arabinopyranosid axial. Die  $^{13}\text{C}$ -chemische Verschiebung von C-1 in

<sup>3)</sup> S. J. Angyal, Angew. Chem. **81**, 172 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. **8**, 157 (1969).

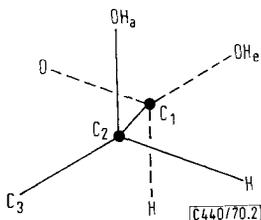
diesen Anomeren spricht dagegen für eine äquatoriale Methoxygruppe (Tab. 1, Abbild. 1), was nur bei Vorliegen der Arabinopyranoside in der 1 C-Konformation verständlich ist. Nach *Reeves* wirkt sich die in Abbild. 2 dargestellte Konfiguration der mit C-1 und C-2 verbundenen Sauerstoffatome ungünstig auf die Stabilität des Moleküls aus (*Reeves-Effekt*<sup>4)</sup>). Eine solche Konfiguration liegt in der C 1-Konforma-

Tab. 2. Schmelzpunkte und Drehwerte \*) der gemessenen Glykopyranoside

Nr. (vgl. Tab. 1)	Lit.	$[\alpha]_D^{20}$ (Lit.)	Schmp. (Lit.)	$[\alpha]_D^{20}$ (gef.)	Schmp. (gef.)
<b>1</b>	7)	+157.6°	163–166°	+154.0°	164–167°
<b>2</b>	8)	–32.0°	108°	–33.6°	106–108°
<b>3</b>	9)	+222.0°	212–216°	+216.5°	210–215°
<b>4</b>	10)	–79.6° (CH <sub>3</sub> OH)	165°	–101.0° (H <sub>2</sub> O)	164–165°
<b>5</b>	11)	–87.0°	166°	–89.5°	167–168°
<b>6</b>	12)	–116.0°	168–169°	–101.2°	167–168°
<b>7</b>	13)	–71.0°	172–173°	–71.6°	165–167°
<b>8</b>	14)	+233.0°	146–149° oder 183.5°	+238.8°	166–169°
<b>9</b>	10)	–85.0°	181–182°	–85.6°	178–179°
<b>10</b>	11)	–67.6°	178–179°	–67.5°	174–176°
<b>11</b>	15)	–51.9°	193–194°	–64.7°	194–195°
<b>12</b>	16)	–39.8°	140–142°	–40.1°	153–154°
<b>13</b>	17)	+79.2°	190–191°	+78.9°	191–192°
<b>14</b>	18)	+144.5°	183–184°	+155.2°	174–175°
<b>15</b>	7)	–62.5°	108–109°	–59.2°	107–108°
<b>16</b>	5)	–105.0°	83–84°	–93.5°	70–71°
<b>17</b>	7)	+153.2°	90–92°	+157.9°	89–90°
<b>18</b>	7)	–65.8°	156–157°	–64.9°	156–157°
<b>19</b>	19)	–17.3°	131°	–17.4°	130–131°
<b>20</b>	20)	–241.1°	168°	–240.6°	167–168°

\*) Die Drehwerte wurden von uns bei  $c = 1$  in bidest. Wasser gemessen. Die der Literatur entnommenen Werte wurden z. T. für andere Konzentrationen und Temperaturen (16–23°) angegeben.

- 4) *R. B. Kelly*, *Canad. J. Chem.* **35**, 149 (1957).
- 5) *E. L. Jackson* und *C. S. Hudson*, *J. Amer. chem. Soc.* **63**, 1229 (1941).
- 6) *W. Voelter*, *G. Kuhfittig*, *G. Schneider* und *E. Bayer*, *Liebigs Ann. Chem.* **734**, 126 (1970).
- 7) *E. Fischer*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **28**, 1145 (1895).
- 8) *P. Brigl* und *H. Keppler*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **59**, 1588 (1926).
- 9) *W. F. Goebel*, *F. H. Babers* und *O. T. Avery*, *J. exp. Medicine* **55**, 761 (1932).
- 10) *W. F. Goebel* und *O. T. Avery*, *J. exp. Medicine* **50**, 521 (1929).
- 11) *Z. Csusos*, *G. Deak* und *M. Haraszthy-Papp*, *Acta chim. Acad. Sci. hung.* **64**, 690 (1942).
- 12) *E. M. Montgomery*, *N. K. Richtmyer* und *C. S. Hudson*, *J. Amer. chem. Soc.* **64**, 690 (1942).
- 13) *E. Fischer* und *E. F. Armstrong*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **34**, 2885 (1901).
- 14) *B. Helferich* und *K. H. Jung*, *Liebigs Ann. Chem.* **595**, 242 (1955).
- 15) *M. Seidman* und *K. P. Link*, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 4324 (1950).
- 16) *E. M. Montgomery*, *N. K. Richtmyer* und *C. S. Hudson*, *J. Amer. chem. Soc.* **65**, 1848 (1943).
- 17) *E. Fischer* und *L. Beensch*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **29**, 2927 (1896).
- 18) *M. A. Jermyn*, *Australian J. Chem.* **8**, 403 (1955).
- 19) *C. S. Hudson*, *J. Amer. chem. Soc.* **47**, 265 (1925).
- 20) *G. McOwan*, *J. chem. Soc. [London]* **1926**, 1747.

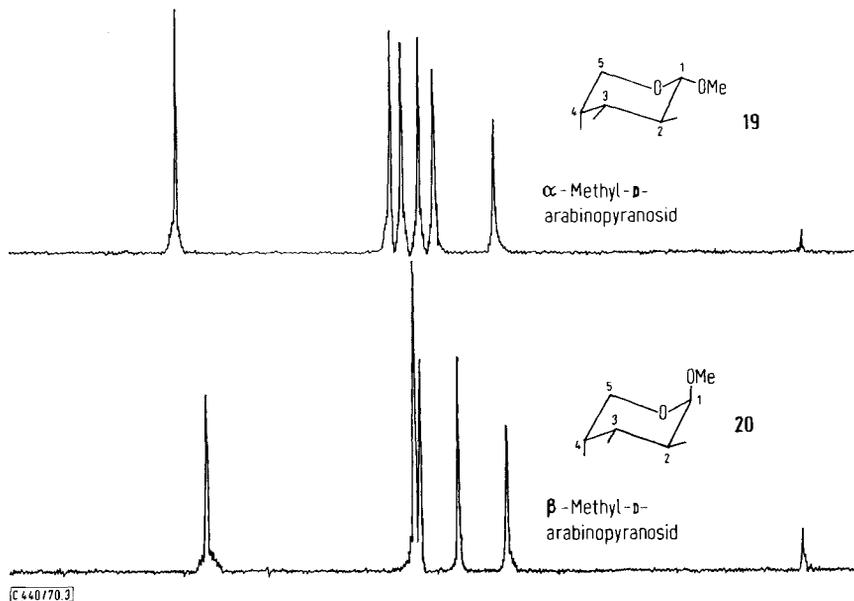


Abbild. 2. Teil des Pyranoserings ( $\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_2-\text{C}_3$ ) zur Demonstration des Reeves-Effektes tion des  $\beta$ -Methyl-D-arabinopyranosids vor, nicht dagegen in der  $1\text{C}$ -Konformation. Dies ist im Einklang mit unseren  $^{13}\text{C}$ -NMR-Befunden. Die Konformation eines Zuckers kann somit bei bekannter Konfiguration aus der  $^{13}\text{C}$ -chemischen Verschiebung insbesondere des glykosidischen C-Atoms bestimmt werden.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für Sachbeihilfen. Den Herren Dr. V. Formacek und T. Keller (Firma Bruker Physik AG, Karlsruhe-Forchheim) danken wir für ihre Mitarbeit bei der Aufnahme der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren. Fräulein I. Fauth danken wir für ihre Hilfe bei der Darstellung der Glykoside sowie für die Messung der Drehwerte.

### Beschreibung der Versuche

**IFT- $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren:** Zu den Messungen wurde ein Bruker HFX-90-15"-Multikern-NMR-Spektrometer verwendet. Die  $^1\text{H}$ -breitbandentkoppelten 22.63 MHz-IFT- $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden bei  $30^\circ$  (Insert-Innentemperatur) unter Akkumulation von 256 Impulsinterferogrammen bei einer Impulsbreite von  $5\ \mu\text{sek}$  und einem Impulsintervall von 0.4 sek durch Fourier-Transformation des akkumulierten Interferogramms mit einem PDP-8-L-Rechner



Abbild. 3. Impuls-Fourier-Transform- $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Methyl-D-arabinopyranosid (19 und 20)

erhalten. Die chemischen Verschiebungen wurden aus den digital abgelesenen Kanaldifferenzen der Signale zum Standard (externes Tetramethylsilan) maschinell berechnet. Als Proben dienten Lösungen von 0.5 g Methylglykosid in 1.5 ccm bidest. Wasser bzw. 0.5 g Arylglykosid in 1.5 ccm Dimethylsulfoxid. Stabilisiert wurde auf  $^{19}\text{F}$  des Hexafluorbenzols, das zusammen mit 50% Tetramethylsilan in einer Kapillare als externe Lock- und Standardlösung verwendet wurde. Wie man der Abbild. 3 entnimmt, erzielt man unter diesen Bedingungen ein Signal-Rausch-Verhältnis von mindestens 50 : 1.

Die zur Messung verwendeten *Glykoside 1–20* wurden nach den in Tab. 2 zitierten Arbeiten dargestellt.  $\beta$ -Methyl-D-ribopyranosid (**16**) enthielt selbst nach dreimaliger Destillation noch 5% Ribose, wie sich durch Circular dichroismus nachweisen ließ<sup>6</sup>). Tab. 2 zeigt die von uns gemessenen Schmelzpunkte und Drehwerte.

[440/70]