

Hans Paulsen und Michael Friedmann

Konformationsanalyse, I

Abhängigkeit der *syn*-1.3-diaxialen Wechselwirkung von der Art des Substituenten und vom Lösungsmittel

Untersuchungen der Konformations-Gleichgewichte von D-Idopyranose-Derivaten

Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Hamburg

(Eingegangen am 11. Oktober 1971)

Die *syn*-1.3-diaxiale Wechselwirkung zweier OAc-Gruppen ist verschwindend klein gegenüber der von zwei OCH₃-Gruppen. In unpolaren Lösungsmitteln sind *syn*-1.3-diaxiale Wechselwirkung zweier OCH₃-Gruppen und der anomere Effekt am größten. In Chloroform treten Wasserstoffbrückenbeziehungen zur anomeren OCH₃-Gruppe auf, die den anomeren Effekt und in der α -Reihe die 1.3-diaxiale Wechselwirkung schwächen. Das die Lage der Konformerengleichgewichte bestimmende Wechselspiel von *syn*-1.3-diaxialer Wechselwirkung, anomerem Effekt und Einfluß des Lösungsmittels wird an verschieden substituierten D-Idopyranose-Derivaten der α - und β -Reihe diskutiert.

Conformational Analysis, I

Dependency of *syn*-1.3-Diaxial Interaction on the Kind of Substituents and on the Solvent
Studies on the Conformational Equilibria of D-Idopyranose Derivatives

The *syn*-1.3-diaxial interaction of two OAc-groups is very small compared to that of two OMe-groups. *syn*-1.3-Diaxial interaction of two OMe-groups and anomeric effect are maximal in unpolar solvents. In chloroform hydrogen bridge linkages with the anomeric OMe-group are formed which weaken the anomeric effect and in the α -series the *syn*-1.3-diaxial interaction. The site of conformational equilibria which is determined by the variable influence of *syn*-1.3-diaxial interaction, anomeric effect, and solvent is discussed for differently substituted D-idopyranose derivatives of the α - and β -series.

In der Pentopyranose-Reihe ist bei zahlreichen Derivaten ein Konformerengleichgewicht von C1- und 1C-Form mit wechselnden Anteilen nachweisbar¹⁻⁶⁾. Die Frage nach der Effektivität der verschiedenen Faktoren, die die Lage derartiger Gleichgewichte bestimmen, ist zur Zeit Gegenstand mehrfacher Diskussionen²⁻⁵⁾.

¹⁾ P. L. Durette, D. Horton und N. S. Bhacca, Carbohydrate Res. [Amsterdam] **10**, 565 (1969).

²⁾ P. L. Durette und D. Horton, Carbohydrate Res. [Amsterdam] **18**, 289 (1971).

³⁾ P. L. Durette und D. Horton, Carbohydrate Res. [Amsterdam] **18**, 389 (1971).

⁴⁾ P. L. Durette und D. Horton, Carbohydrate Res. [Amsterdam] **18**, 403 (1971).

⁵⁾ R. U. Lemieux und A. A. Pavia, Canad. J. Chem. **47**, 4441 (1969).

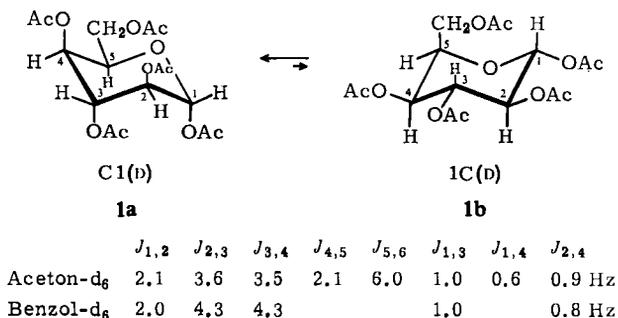
⁶⁾ R. U. Lemieux, A. A. Pavia, J. C. Martin und K. A. Watanabe, Canad. J. Chem. **47**, 4427 (1969).

In der Hexopyranose-Reihe konnten entsprechende Befunde bisher nicht erhalten werden. Der Grund liegt darin, daß beim Hexopyranose-Ring die große CH_2OR -Gruppe am C-5 in der $1\text{C}(\text{D})$ -Konformation äquatorial angeordnet ist und somit die Begünstigung dieser Konformation weitgehend vorbestimmt wird. Eine Berechnung der intramolekularen Wechselwirkungsenergien unter Einschluß des anomeren Effektes⁷⁾ für alle Hexopyranosen nach *Angyal*⁸⁻¹⁰⁾ hat ergeben, daß von den acht möglichen Hexopyranosen (D -Reihe) bei sieben, wenn man von den Unklarheiten bei der α - D -Altropyranose absieht, eine so starke Bevorzugung der $1\text{C}(\text{D})$ -Konformation zu erwarten ist, daß die alternative $1\text{C}(\text{D})$ -Form kaum mehr nachweisbar ist. Die bisherigen experimentellen Befunde stimmen auch im wesentlichen mit dem Ergebnis dieser Berechnungen überein. Als einzige Hexopyranose ist nur bei der D -Idopyranose eine Anordnung der Substituenten vorhanden, bei der die Wechselwirkungsenergien in $1\text{C}(\text{D})$ - und $1\text{C}(\text{D})$ -Form so ausgewogen sind, daß erhebliche Anteile beider Konformationen nebeneinander zu erwarten sind. Die D -Idopyranose stellt somit in der Hexose-Reihe eine Schlüsselsubstanz dar, und wir haben daher die Konformationsgleichgewichte einer Reihe von Idose-Derivaten überprüft.

Untersuchungen in der α - D -Idopyranose-Reihe

Freie D -Idose liegt in wäßriger Lösung in einem Gleichgewicht von α - und β -Furanose (16 und 16%) mit α - und β -Pyranose (31 und 37%) vor⁸⁾. Die beiden Pyranose-Formen weisen $J_{1,2}$ -Kopplungen auf, die in beiden Fällen für eine Bevorzugung der $1\text{C}(\text{D})$ -Konformation sprechen⁸⁾. Ferner reagiert freie D -Idose leicht zur 1.6-Anhydro- β - D -Idopyranose⁸⁾.

Völlig anders verhält sich dagegen die Penta-*O*-acetyl- α - D -idopyranose (**1**). Sie zeigt NMR-Kopplungskonstanten, die nur mit der $1\text{C}(\text{D})$ -Konformation **1a** vereinbar sind¹¹⁾. Auch beim Abkühlen einer Acetonlösung von **1** auf -100° sind im 220-MHz-Spektrum die Kopplungskonstanten unverändert, was zeigt, daß der Anteil der $1\text{C}(\text{D})$ -Form **1b** nicht nachweisbar ist¹¹⁾. Auch in Benzol dürften sich die Konformeranteile nicht wesentlich verändern.



⁷⁾ R. U. Lemieux, *Molecular Rearrangements*, Editor P. de Mayo, S. 351, Interscience Publishers, New York 1963.

⁸⁾ S. J. Angyal, *Angew. Chem.* **81**, 172 (1969); *Angew. Chem. internat. Edit.* **8**, 157 (1969).

⁹⁾ S. J. Angyal, *Austral. J. Chem.* **21**, 2737 (1968).

¹⁰⁾ S. J. Angyal und K. Dawis, *Austral. J. Chem.* **21**, 2747 (1968).

¹¹⁾ N. S. Bhacca, D. Horton und H. Paulsen, *J. org. Chemistry* **33**, 2484 (1968).

Die hohe Stabilität von **1a** mit vier axialen OAc-Gruppen ist überraschend und nach dem Konzept der Additivität der freien Konformationsenergien nicht zu erwarten. Ein Grund für die Bevorzugung von **1a** ist zunächst in dem anomeren Effekt zu suchen, der ebenso wie die in **1b** axial-ständige große CH₂OR-Gruppe die 1C(D)-Form **1b** destabilisiert. Ferner ist nach den Befunden von *Lemieux* und *Pavia*⁶⁾ die *syn*-1.3-diaxiale Wechselwirkung von zwei OAc-Gruppen sehr viel kleiner als man bisher annahm. Sie ist z. B. ganz erheblich geringer als die von zwei *syn*-1.3-diaxialen OCH₃-Gruppen. Der starke Abfall der Wechselwirkung wird darauf zurückgeführt, daß die freien Elektronenpaare der am Pyranose-Ring gebundenen Sauerstoffatome von der Acetylgruppe beansprucht werden und daher für Dipol-Dipol-Abstößung nicht mehr in dem Maße zur Verfügung stehen wie bei zwei 1.3-diaxialen OCH₃-Gruppen. Ein Abfall der 1.3-diaxialen Wechselwirkung der OAc-Gruppen, möglicherweise auf einen vernachlässigbar kleinen Wert, muß, wie gefunden, zur Bevorzugung der C1(D)-Form **1a** führen. Von *Horton*²⁻⁴⁾ werden sogar Attraktionskräfte zwischen zwei 1.3-diaxialen OAc-Gruppen vermutet. *Lemieux*⁶⁾ hält dagegen Attraktionskräfte für wenig wahrscheinlich.

Diese noch offene Frage sollte sich durch vergleichende Untersuchungen von geeigneten substituierten Verbindungen der Hydroxytetrahydropyran-Reihe¹²⁻¹⁴⁾ klären lassen. Trotzdem ist zu bedenken, daß in der Monosaccharid-Reihe bei einer detaillierteren Untersuchung das Gesamtmolekül und die Wirkung aller Gruppen aufeinander betrachtet werden müssen. *Durette* und *Horton*²⁻⁴⁾ haben sich bemüht, aus einem breiten Versuchsmaterial erste genauere Beziehungen abzuleiten. Danach ist der „axial richtende Effekt“ des Substituenten am C-1 von Stellung und Art des Substituenten an C-2, C-3 und C-4 abhängig.

Eine ähnliche starke Bevorzugung einer Konformation mit vier axialen Substituenten wie bei **1a** beobachtet man beim Tetra-*O*-acetyl- β -D-xylopyranosylchlorid^{15, 16)} und -bromid. Hier ist der verstärkte anomere Effekt des Halogens am C-1 in der Lage, die fehlende Unterstützung der äquatorialen CH₂OR-Gruppe am C-5, wie sie in **1a** wirksam ist, aufzuwiegen.

In der 1.2.3.6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-idopyranose (**2**)¹⁷⁾ ist eine erhöhte 1.3-diaxiale Wechselwirkung zwischen 4-OH und 2-OAc zu erwarten, was zum Auftreten von Anteilen der 1C(D)-Konformation **2b** führen könnte. Das NMR-Spektrum von **2** in Chloroform zeigt so gut übereinstimmende Kopplungskonstanten mit **1a**, daß in diesem Lösungsmittel praktisch nur die C1(D)-Konformation **2a** vorliegt. Diese wird hier durch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zwischen 4-OH und dem 2-O oder dem Ringsauerstoff zusätzlich stabilisiert. Dies ergibt sich aus der Kopplung von 9.8 Hz zwischen 4-OH und 4-H. Nach der Beziehung von *Stolow* und *Gallo*¹⁸⁾ folgt hieraus ein Azimutwinkel von $\Theta \approx 150^\circ$, was bedeutet, daß die

12) *A. J. de Hoog, H. R. Buys, C. Altona und E. Havinga*, Tetrahedron [London] **25**, 3365 (1969).

13) *C. B. Anderson und D. T. Sepp*, Tetrahedron [London] **24**, 1707 (1968).

14) *C. B. Anderson, D. T. Sepp, M. P. Geis und A. A. Roberts*, Chem. and Ind. **1968**, 1805.

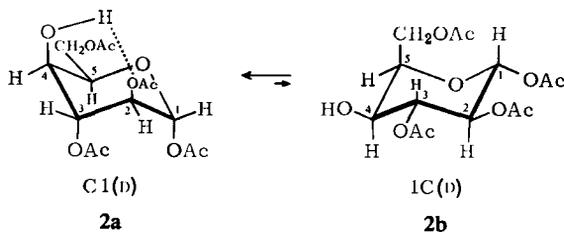
15) *C. V. Holland, D. Horton und J. S. Jewell*, J. org. Chemistry **32**, 1818 (1967).

16) *H. Paulsen, F. Garrido Espinosa, W.-P. Trautwein und K. Heyns*, Chem. Ber. **101**, 179 (1968).

17) *H. Paulsen, W.-P. Trautwein, F. Garrido Espinosa und K. Heyns*, Chem. Ber. **100**, 2822 (1967).

18) *R. D. Stolow und A. A. Gallo*, Tetrahedron Letters [London] **1968**, 3331.

4-OH-Gruppe in den Ring hinein gerichtet ist und eine Brücke mit 2-O oder dem Ringsauerstoff bildet. Das Fehlen der stereospezifischen Fernkopplung zwischen 4-OH und 5-H, die nach *Jochims*¹⁹⁾ dann auftreten sollte, wenn 4-OH nach außen gerichtet ist, steht hiermit in guter Übereinstimmung. In Tetrachlorkohlenstoff konnte im IR-Spektrum von **2** neben der freien OH-Bande (3584/cm) auch eine Assoziatbande bei 3510/cm beobachtet werden.



	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{1,3}$	$J_{2,4}$
CDCl_3	2,0	3,4	3,4	1,1	1,1 Hz
Aceton- d_6	2,8	4,3	4,3	1,0	0,9 Hz
DMSO- d_6 /Aceton- d_6	3,2	4,9	4,5	0,8	0,6 Hz

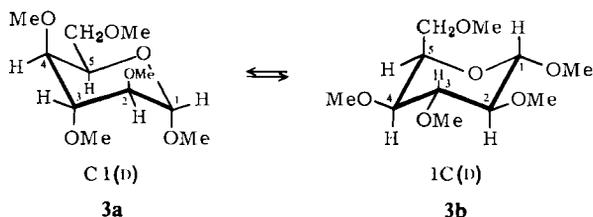
Die Auflösung der Wasserstoffbrückenbindung in **2a** durch ein polares Lösungsmittel, das mit der Substanz intermolekulare Wasserstoffbrücken zu bilden vermag, sollte die Form **2a** destabilisieren. In Aceton oder besser in DMSO/Aceton findet man in der Tat eine kleine, aber signifikante Erhöhung der Kopplungskonstanten $J_{1,2}$ und $J_{2,3}$, wodurch ein kleiner Anteil an $1C(D)$ -Form **2b** in (Aceton etwa 10%, in DMSO/Aceton etwa 20%) im Gleichgewicht $2a \rightleftharpoons 2b$ angezeigt wird. Hierbei wird, wie in allen folgenden Überlegungen, von der auch in der Kohlenhydratchemie allgemein akzeptierten Annahme¹⁾ ausgegangen, daß die beobachteten Kopplungen durch schnelle Sesselinversion bedingte Mittelwerte der Kopplungen der beiden reinen Konformeren darstellen, die durch das Mengenverhältnis beider Konformeren bestimmt werden. Es wurde ferner versucht, die Konformeren des Gleichgewichts $2a \rightleftharpoons 2b$ durch Abkühlen einer Aceton-Lösung bis -100° im NMR-Spektrum sichtbar zu machen. Beim Abkühlen wurden die Werte der Kopplungen $J_{1,2}$ und $J_{2,3}$ jedoch wieder kleiner, was in dem Sinne zu deuten ist, daß der schon geringe Anteil an $1C(D)$ -Form bei niedriger Temperatur weiter abnimmt.

Um Idose-Verbindungen zu erhalten, in denen das Konformeren-Gleichgewicht in erheblichem Ausmaß in Richtung zur $1C(D)$ -Form verschoben ist, ist es notwendig, die 1,3-diaxiale Wechselwirkung in **1a** bzw. **2a** in drastischer Weise zu erhöhen. Dies sollte durch den Austausch der OAc-Gruppen durch OCH_3 -Gruppen möglich sein⁶⁾. Wir haben daher permethylierte Idose-Derivate durch Methylierung der Methyl-D-idopyranoside²⁰⁾ dargestellt. Für Methyl-tetra-O-methyl- α -D-idopyranosid (**3**) findet man jetzt im NMR-Spektrum für die Kopplungen $J_{1,2}$ und $J_{2,3}$ erheblich höhere Werte als bei **1**. Dies zeigt, daß ein beträchtlicher Anteil an $1C(D)$ -Form **3b**

¹⁹⁾ J. C. Jochims, W. Otting, A. Seeliger und G. Taigel, Chem. Ber. **102**, 255 (1969).

²⁰⁾ E. Sorkin und T. Reichstein, Helv. chim. Acta **28**, 1 (1945).

zugegen ist, die mit ihrer diaxialen Anordnung von 1-H/2-H bzw. 2-H/3-H große Kopplungskonstanten aufweist. Die Kopplungen $J_{1,2}$ wie $J_{2,3}$ und damit der Anteil an 1C(D)-Form **3b** sind außerdem stark vom Lösungsmittel abhängig. Da $J_{1,2}$ bzw. $J_{2,3}$ Mittelwert-Kopplungskonstanten darstellen, die sich aus Anteilen von **3a** und **b** zusammensetzen, lassen sich die Anteile beider Konformer am Gleichgewicht berechnen¹⁾. Hierfür ist die Kenntnis der Kopplungskonstanten der reinen Konformer notwendig, die jedoch nicht zu bestimmen sind. Die erforderlichen Standard-Werte wurden daher aus den Spektren geeigneter Modellsubstanzen entnommen. Für die Diäquatorial-Kopplungen wurden Werte von $J_{1,2(e,e)}$ 2.0 und $J_{2,3(e,e)}$ 3.6 Hz gewählt, die dem Spektrum von **4** in Chloroform entnommen wurden, da **4** in Chloroform nahezu vollständig die 1C(D)-Form **4a** bevorzugt. Die Werte entsprechen denen von **1a** und **2a** und dürften einen maximalen Fehler von ± 0.2 Hz aufweisen. Die Diaxial-Kopplungen wurden dem von *Lemieux*⁵⁾ angegebenen Spektrum des Methyl-3-desoxy-2.4-di-*O*-methyl- β -L-*erythro*-pentopyranosids in CCl_4 mit $J_{1,2(a,a)}$ 6.7 und $J_{2,3(a,a)}$ 11.0 Hz entnommen. Der erste Wert sollte einen maximalen Fehler von nur ± 0.3 Hz aufweisen, der zweite Wert könnte um 0.5 Hz zu hoch angesetzt sein. Die mit diesen Standard-Werten ermittelten Anteile an 1C(D)-Form **3b** sind unter Formel 3 zusammengefaßt. Sofern beide Kopplungen $J_{1,2}$ und $J_{2,3}$ aus den Spektren ermittelt werden konnten, wurde die Berechnung der Anteile unabhängig mit beiden Werten durchgeführt (s. auch Tab. 1). Hierbei wurde jeweils eine befriedigende Übereinstimmung beider Ergebnisse gefunden.



	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	Anteil [%] ²¹⁾ 1C(b)-Form	ΔG_{20}° [kcal/Mol] 1C(b) \rightleftharpoons C1(b)	DK(nicht deutert, 25°)
Toluol-d ₈	5,5		75	0,64	2,4
Benzol-d ₆	5,2		68	0,44	2,3
CDCl ₃	3,6		34	-0,39	4,7
Aceton-d ₆	5,0	8,5	65	0,36	21
DMSO-d ₆	4,5		53	0,07	49
D ₂ O	2,2		4	-1,77	78

Die erhaltenen Werte zeigen, daß in unpolaren Lösungsmitteln mit niedriger Dielektrizitäts-Konstante (DK) wie Toluol und Benzol der Anteil an 1C(D)-Form **3b** mit 75 bzw. 68% am größten ist. In dem System wirken zwei entgegengesetzt gerichtete Effekte: Die 1.3-diaxiale Wechselwirkung 1-OCH₃/3-OCH₃ und 2-OCH₃/4-OCH₃ destabilisiert **3a**, der anomere Effekt destabilisiert **3b**. Beide Effekte sind in Toluol und Benzol groß. Offenbar überwiegt die 1.3-diaxiale polare Abstoßung der OCH₃-Gruppen. Auch in Aceton und DMSO mit großer DK nimmt der Anteil an **3b** mit

²¹⁾ Der maximale absolute Fehler beträgt $\approx \pm 5\%$.

65 und 53% nur wenig ab. Die 1.3-diaxiale polare Abstoßung ist in diesen Lösungsmitteln sicher geringer, jedoch nimmt gleichzeitig der anomere Effekt ab, so daß es insgesamt nur zu einer geringfügigen Verschiebung des Gleichgewichtes kommt.

Heraus fällt der Wert in Chloroform, in dem trotz niedriger DK nur ein Anteil von 34% **3b** beobachtet wird. Die Sonderstellung des Chloroforms kann allgemein damit begründet werden, daß dieses Wasserstoffbrückenbeziehungen zu bilden vermag. Durch eine Wasserstoffbrückenbindung zur anomeren OCH₃-Gruppe⁶⁾ wird die 1.3-diaxiale polare Abstoßung zwischen 1-OCH₃ und 3-OCH₃ empfindlich geschwächt, was sich in einem Anstieg des Anteils der C1(D)-Form **3a** äußert. Die hierbei gleichfalls auftretende Schwächung des anomeren Effektes in **3b** ist, wie das Experiment zeigt, vergleichsweise nicht so wirksam. Wasserstoffbrückenbindungen zu allen OCH₃-Gruppen sollten in D₂O auftreten. Hierdurch werden beide 1.3-diaxialen Wechselwirkungen erheblich abgeschwächt, und man beobachtet in der Tat in D₂O einen starken Abfall des Anteils von **3b** auf nur 4%. Das beschriebene Beispiel **3** demonstriert in ausgezeichneter Weise die Lösungsmittel-Abhängigkeit von Konformer-Gleichgewichten. Es weist ferner auf die Vorbehalte hin, die sich ergeben, wenn bei rein theoretischen Berechnungen der Stabilität von Konformeren nur die interatomaren Wechselwirkungen berücksichtigt werden, die Rolle des Lösungsmittels jedoch außer acht gelassen wird²²⁾.

Es wurden ferner Lösungen von **3** in Aceton und Toluol/Aceton (4:1), in denen ein hoher Anteil an 1C(D)-Form **3b** vorhanden ist, bis -100° abgekühlt, um die Sesselinversion $\mathbf{3a} \rightleftharpoons \mathbf{3b}$ so zu verlangsamen, daß beide Formen im NMR-Spektrum nebeneinander nachweisbar sind. Beim Abkühlen der Lösungen nehmen jedoch die Werte der Kopplungen $J_{1,2}$ und $J_{2,3}$ ab, was anzeigt, daß bei tiefen Temperaturen das Gleichgewicht in dem Sinne verschoben wird, daß der Anteil der bei Raumtemperatur stabileren 1C(D)-Form **3b** stark abnimmt (s. Tab. 1).

Tab. 1. Verschiebung des Konformer-Gleichgewichtes $\mathbf{3a} \rightleftharpoons \mathbf{3b}$ bei tiefen Temperaturen

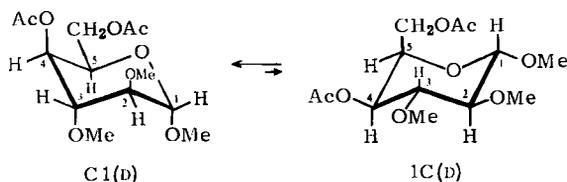
Temp.	In Aceton-d ₆				In Toluol-d ₈ /Aceton-d ₆ (4:1)		
	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	Anteil [%] ²¹⁾ an 3b	ΔG_{20}° [kcal/Mol] $\mathbf{3b} \rightleftharpoons \mathbf{3a}$	$J_{1,2}$	Anteil [%] ²¹⁾ an 3b	ΔG_{20}° [kcal/Mol] $\mathbf{3b} \rightleftharpoons \mathbf{3a}$
+30°	5.0	8.5	65	0.37	5.5	75	0.65
-40°	4.5	7.5	53	0.07	5.2	68	0.44
-60°	4.0	6.8	43	-0.17	5.0	64	0.34
-80°	3.8	6.6	38	-0.28	4.5	53	0.07
-100°	3.0		21	-0.77			

So liegen in Aceton bei -100° nur noch 21% der Form **3b** vor. Die NMR-Spektren zeigen bis zur beobachtbaren Temperatur (-100°) hinreichend scharfe Signale, die deutlich eine Aufspaltung durch Spinkopplung noch aufweisen und keine signifikante Linienverbreiterung erkennen lassen. Die Beobachtung einer Coaleszenz ist, außer durch das bei tieferer Temperatur ungünstigere Konformer-Verhältnis, dadurch

²²⁾ V. R. R. Rao, K. S. Vijayalakshmi und P. R. Sundararajan, Carbohydrate Res. [Amsterdam] 17, 341 (1971).

erschwert, daß die Differenz der chemischen Verschiebung für äquatoriales 1-H in C1(D) und axiales 1-H in 1C(D), wie ein Vergleich der Werte für **4** und **6** in Tab. 2 (exper. Teil) zeigt, nur sehr gering ist (etwa 2–3 Hz). *Horton*¹⁾ hat an der Tetra-*O*-acetyl- β -D-ribose, dem einzigen Monosaccharid-Derivat, an dem bisher ein „Einfrieren“ einer Sesselinversion gelungen ist, eine Coaleszenz-Temperatur von -68° (100 MHz) bei einer Frequenzaufspaltung von 25.5 Hz für 1-H beobachtet.

Bei gemischt OMe- und OAc-substituierten Idopyranose-Derivaten ist es möglich, gezielt die 1.3-diaxiale Wechselwirkung herabzusetzen, was sich in einer entsprechenden Verschiebung der Konformationsgleichgewichte äußert. Ein gutes Beispiel ist das Methyl-4.6-di-*O*-acetyl-2.3-di-*O*-methyl- α -D-idopyranosid (**4**). In Chloroform liegt praktisch nur die C1(D)-Form **4a** vor. Die 1.3-diaxiale Abstoßung zwischen 4-OAc und 2-OMe in **4a** ist erheblich abgemildert, da OAc-Gruppen, wie am Beispiel **1** gezeigt wurde, eine äußerst geringe 1.3-diaxiale polare Abstoßung ausüben. Die 1.3-diaxiale Abstoßung zwischen 1-OMe und 3-OMe in **4a** wird ebenfalls vermindert



	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{1,3}$	$J_{2,4}$	Anteil [%] ²¹⁾ an 4b	ΔG_{20}° 4b \rightleftharpoons 4a
CDCl_3	2.0	3.6	3.5	1.6	0.8	0.8 Hz	≈ 0	-
Aceton- d_6	3.2	5.7	4.8	2.5		Hz	27	-0.58
Benzol- d_6	3.2	5.7	4.8	2.5		Hz	27	-0.58

durch die bereits bei Verbindung **3** diskutierte Wasserstoffbrückenbeziehung zwischen den freien Elektronenpaaren der anomeren OMe-Gruppe und dem Chloroform, so daß es zu der starken Bevorzugung von Form **4a** kommt. Geht man zum Lösungsmittel Aceton oder Benzol über, so entfällt der letztgenannte Effekt, und die 1.3-diaxiale polare Abstoßung zwischen 1-OMe und 3-OMe wird im Gegensatz zum anomeren Effekt in **4b** wieder voll wirksam. In beiden Lösungsmitteln ergibt sich dann ein Anteil von 27% an 1C(D)-Form **4b**. Die Differenz zu Substanz **3**, bei der in Benzol 68%, in Aceton 65% 1C(D)-Form **3b** beobachtet wird, zeigt direkt den Anteil an Abschwächung der 1.3-diaxialen Abstoßung an, der durch die 4-OAc-Gruppe bewirkt wird.

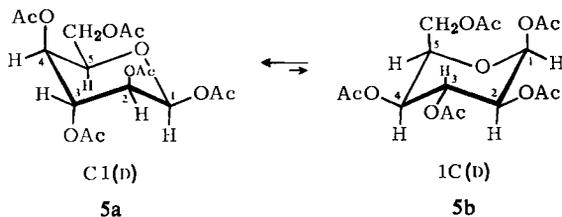
Ferner wurde das Methyl-2-*O*-methyl- α -D-idopyranosid²⁰⁾ untersucht. Es ließ sich hiervon nur in DMSO ein NMR-Spektrum herstellen, bei dem aus dem Signal von 2-H die Kopplungen $J_{1,2}$ 4.0 und $J_{2,3}$ 7.0 Hz entnommen werden konnten. Hieraus errechnet sich ein hoher Anteil von etwa 44% 1C(D)-Form. Die freien Hydroxylgruppen 3-OH, 4-OH und 6-OH bilden offensichtlich intermolekulare Wasserstoffbrücken mit dem Lösungsmittel. Die 1.3-diaxiale Abstoßung kommt

damit voll zur Geltung, und die Verhältnisse sind dann ähnlich wie bei Substanz 3. Entsprechend verhält sich offenbar auch das Methyl- α -D-idopyranosid, für das *Angyal*⁸⁾ in D₂O einen Anteil von etwa 50% 1C(D)-Form abgeschätzt hat.

Untersuchungen in der β -D-Idopyranose-Reihe

Die Darstellung reiner Penta-*O*-acetyl- β -D-idopyranose (**5**) bereitet erhebliche Schwierigkeiten. Durch Nachacetylierung von 2.3.4.6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-idopyranose oder 1.3.4.6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-idopyranose erhielten wir²³⁾ nur ein stark an **5** angereichertes Produkt, das noch etwa 10–20% des α -Pentaacetats **1** enthielt. Für eine Konformationsanalyse war das erhaltene Produkt jedoch durchaus geeignet.

In der β -Reihe liegen veränderte konformative Bedingungen vor. Die C1(D)-Form, z. B. **5a**, wird hier durch eine 1.3-diaxiale Abstoßung zwischen den Substituenten an C-2 und C-4 und durch den anomeren Effekt des Substituenten am C-1 destabilisiert. In der 1C(D)-Form, z. B. **5b**, wirkt dagegen eine destabilisierende beträchtliche 1.3-diaxiale Wechselwirkung zwischen dem Substituenten an C-1 und der CH₂OR-Gruppe an C-5. Hierbei dürfte es sich im wesentlichen um eine sterische Wechselwirkung und weniger um eine polare Abstoßung handeln, so daß der die Stabilität der Konformation 1C(D) bestimmende Faktor weitgehend vom Lösungsmittel unabhängig sein sollte.

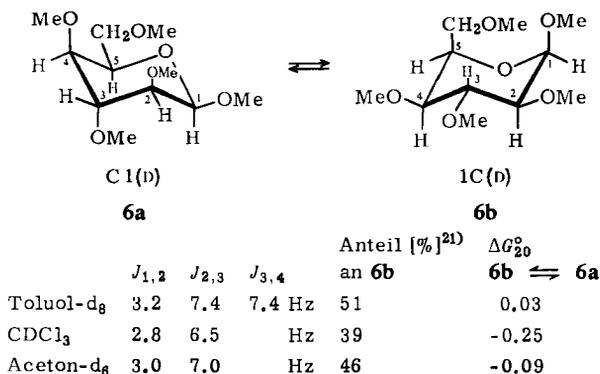


	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{2,4}$	Anteil [%] ²¹⁾ an 5b	ΔG_{20}° 5b \rightleftharpoons 5a
Benzol- <i>d</i> ₆	2,3	5,0	5,0	3,0	0,6 Hz	19	-0,84
CDCl ₃	2,2	4,8	4,6	2,7	0,6 Hz	16	-0,95
DMSO- <i>d</i> ₆	2,2	4,6	4,4	2,6	0,6 Hz	14	-1,06

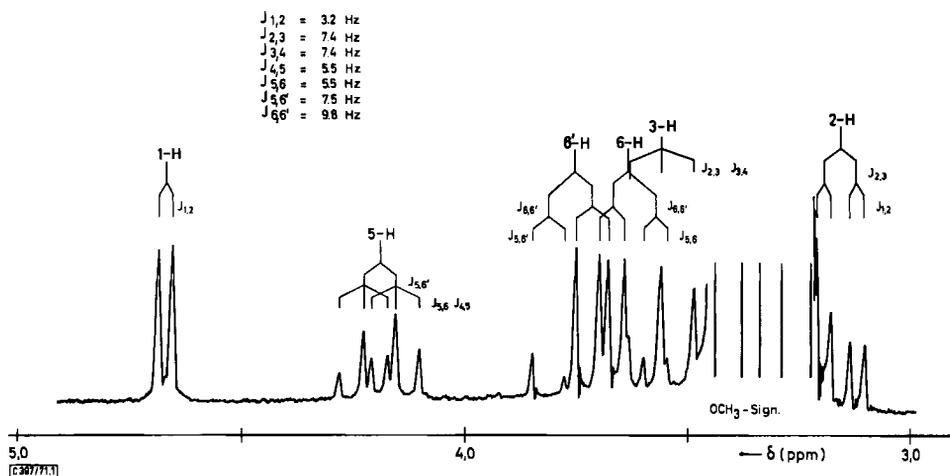
Die Ergebnisse der Messungen am Pentaacetat **5** sind unter Formel **5** zusammengefaßt. Da in **5a** und **b** für die Protonen 1-H und 2-H in beiden Fällen eine axial-äquatorial-Anordnung vorliegt, ist die Kopplung $J_{1,2}$ nicht zur Berechnung der Konformeranteile geeignet. Die Berechnung wurde daher jeweils mit der Kopplung $J_{2,3}$ durchgeführt, wobei die vorstehend diskutierten Standard-Werte für $J_{e,e}$ und $J_{a,a}$ zur Verwendung kamen. Hiernach ergibt sich, daß Substanz **5** in Benzol zu 19%, in Chloroform zu 16% und in DMSO zu 14% in der 1C(D)-Form **5b** vorliegt. Da die 1.3-diaxiale Abstoßung 2-OAc/4-OAc in **5a** äußerst gering ist, die Wechselwirkung 5-CH₂OAc/1-OAc in **5b** weitgehend lösungsmittelunabhängig, werden die Verhältnisse im wesentlichen durch den anomeren Effekt in **5a** bestimmt. Die Abnahme des

²³⁾ F. Garrido Espinosa, W.-P. Trautwein und H. Paulsen, Chem. Ber. **101**, 191 (1968).

Anteils an **5b** in den Lösungsmitteln Benzol, Chloroform und DMSO entspricht der Lösungsmittelabhängigkeit des anomeren Effektes, die im gleichen Sinne abnimmt. Durch Berechnung der Konformationsenergien wurde für das β -Pentaacetat **5** ein Anteil von etwa 20% 1C(D)-Form **5b** vorausgesagt²⁴⁾. Die Übereinstimmung ist gut, da bei dieser Substanz die Lösungsmittelabhängigkeit nicht so gravierend ist.



Ein höherer Anteil an 1C(D)-Konformation ist bei der β -Pentamethyl-Verbindung **6** zu erwarten. In Toluol, in dem für **6a** die 1,3-diaxiale Abstoßung 2-OMe/4-OMe wie der anomere Effekt voll zum Tragen kommen, wird ein Anteil von 51% 1C(D)-Form **6b** gefunden. Das NMR-Spektrum ist als Beispiel in der Abbild. wiedergegeben. In Aceton, in dem beide Effekte etwas abnehmen, ist der Anteil mit 46% **6b** nur geringfügig kleiner. Chloroform nimmt wie bei **3** eine Sonderstellung ein, hier beträgt der Anteil nur 39% **6b**. Eine Wasserstoffbrückenbeziehung des Chloroforms mit der 1-OCH₃-Gruppe dürfte hier den anomeren Effekt schwächen. Es wurde

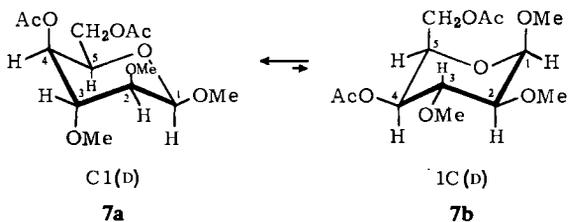


NMR-Spektrum (100 MHz) des Methyl-2.3.4.6-tetra-*O*-methyl- β -D-idopyranosids (**6**) in Toluol-d₈. Innerer Standard TMS

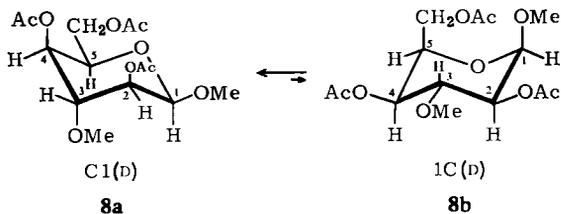
²⁴⁾ Dr. V. R. R. Rao, Madras, danken wir für die persönliche Mitteilung.

ferner versucht, das Gleichgewicht $6a \rightleftharpoons 6b$ durch Abkühlen bis -100° in Toluol/Aceton „einzufrieren“, um beide Formen im NMR-Spektrum sichtbar zu machen. Beim Abkühlen war jedoch, wie bei **3**, eine Linienverbreiterung bzw. Coaleszenz von Signalen nicht festzustellen.

Von den gemischt substituierten Verbindungen der β -Reihe ist das Methyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-di-O-methyl- β -D-idopyranosid (**7**) von Interesse. In der C1(D)-Form **7a** ist die 1,3-diaxiale Abstoßung durch Einführung der 4-OAc-Gruppe erheblich abgemildert, der anomere Effekt ist dagegen unverändert. In Benzol, Aceton und DMSO wird jetzt ein Anteil von etwa 19% 1C(D)-Form **7b** gefunden. Der Anteil ist gegenüber **6** entsprechend der Abnahme der 1,3-diaxialen Abstoßung verkleinert. In Chloroform liegt, wie bei **6**, der Anteil mit 9% **7b** niedriger, was offenbar auf die zusätzliche Schwächung des anomeren Effektes in **7a** durch Wasserstoffbrückenbindung von 1-OCH₃ mit dem Chloroform zurückzuführen ist.



	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	Anteil [%] ^[21] an 7b	ΔG_{20}° 7b \rightleftharpoons 7a
Benzol-d ₆	2,3	5,0	4,5	3,0 Hz	19	-0,85
CDCl ₃	2,0	4,3	4,3	2,3 Hz	9	-1,31
Aceton-d ₆	2,3	5,0	4,5	3,0 Hz	19	-0,85
DMSO-d ₆	2,3	5,0	4,5	3,0 Hz	19	-0,85



	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{2,4}$	Anteil [%] an 8b
CDCl ₃	1,8	3,6	3,5	1,9	0,9 Hz	≈ 0%

Von Methyl-2,4,6-tri-O-acetyl-3-O-methyl- β -D-idopyranosid (**8**) konnte ein NMR-Spektrum in Chloroform aufgenommen werden. Aus den vicinalen Kopplungskonstanten sowie der Fernkopplung $J_{2,4}$ ergibt sich, daß diese Verbindung praktisch

vollständig die C1(D)-Form **8a** bevorzugt. Dieses Ergebnis ist im Vergleich zum β -Pentaacetat **5** bemerkenswert, das in Chloroform immerhin einen Anteil von 16% 1C(D)-Form **5b** aufweist. Da die 1.3-diaxiale Abstoßung von 2-OAc/4-OAc bei **5** und **8** gleichermaßen gering ist, kann die Abnahme von 1C(D)-Form **8b** nur auf eine Schwächung des anomeren Effektes in **8a** zurückgeführt werden. Damit ist überzeugend nachgewiesen, daß eine Wasserstoffbrückenwechselwirkung einer anomeren OCH₃-Gruppe mit dem Chloroform eintritt, die zur Verminderung des anomeren Effektes führt. Mit anomeren OAc-Gruppen findet, da die freien Elektronenpaare des Sauerstoffs durch die Acetylgruppe beansprucht werden, eine entsprechende Wechselwirkung nicht statt. Eine ebenfalls mögliche Wasserstoffbrückenbeziehung des Chloroforms zum Ringsauerstoffatom²⁵⁾ scheint, wie die Beispiele **3** und **5** zeigen, die diskutierten Effekte nicht entscheidend zu beeinflussen.

Es läßt sich ferner durch Vergleiche ableiten, daß eine Wasserstoffbrückenwechselwirkung des Chloroforms mit den anderen OCH₃-Gruppen nicht wirksam ist. In **7** mit kleiner 2-OMe/4-OAc-Diaxial-Wechselwirkung geht der Anteil von 1C(D)-Form **7b** beim Übergang Benzol→Chloroform von 19% auf 9% zurück. Die Abnahme ist auf Schwächung des anomeren Effektes in **7a** durch Wasserstoffbrückenbindung am 1-OCH₃ zurückzuführen. Bei **6** mit großer 2-OMe/4-OMe-Diaxial-Wechselwirkung ist beim Übergang Toluol→Chloroform eine Abnahme des Anteils der Form **6b** von 51% auf 39% in gleicher Größenordnung zu beobachten, die wiederum auf einer Schwächung des anomeren Effektes in **6a** beruht. Die große 2-OMe/4-OMe-Diaxial-Wechselwirkung in **6a** wird somit durch Chloroform nicht vermindert. In **4**, wie **7** mit kleiner 2-OMe/4-OAc-Diaxial-Wechselwirkung, erfolgt beim Übergang von Benzol→Chloroform eine Abnahme des Anteils von 1C(D)-Form **4b** von 27% auf 0%, obgleich die Abnahme des anomeren Effektes die Form **4b** begünstigen sollte. Die Abnahme der Diaxial-Wechselwirkung 1-OCH₃/3-OCH₃ durch Wasserstoffbrückenbindung von 1-OCH₃ mit dem Chloroform führt also hier zu starker Stabilisierung von **4a**. In **3** beobachtet man beim Übergang Benzol→Chloroform wiederum einen entsprechenden Rückgang des Anteils von **3b** von 68% auf 34%. Es ist in analoger Weise die Schwächung der Diaxial-Wechselwirkung 1-OCH₃/3-OCH₃ wirksam. Die Diaxial-Wechselwirkung 2-OCH₃/4-OCH₃ bleibt dagegen vom Chloroform unbeeinflusst.

Beschreibung der Versuche

Die NMR-Spektren wurden mit den NMR-Spektrometern T 60 und HA 100, die Tieftemperaturversuche mit der Temperatureinheit zum HA 100 aufgenommen. Alle Spinentkopplungsexperimente erfolgten nach der frequency-sweep-Methode. Innerer Standard TMS (in D₂O: DSS).

Alle Reaktionsansätze wurden dünnschichtchromatographisch überprüft. Laufmittel: Benzol/Äthanol (3 : 2 und 6 : 1), Chloroform. Anfärbung: Anilin/Diphenylamin (je 4%) in Äthanol. Phosphorsäure. Nach den Angaben der Lit. wurden die Substanzen **1**¹⁷⁾, **2**¹⁷⁾, **5**²³⁾, **6**²⁶⁾, dargestellt.

²⁵⁾ R. U. Lemieux, Pure appl. Chem. **25**, 527 (1971).

²⁶⁾ L. F. Wiggins, J. chem. Soc. [London] **1944**, 522.

*Methyl-2.3.4.6-tetra-O-methyl- α -D-idopyranosid (3): Methyl-4.6-O-benzyliden-2.3-di-O-methyl- α -D-idopyranosid*²⁷⁾ wurde zur Entfernung der Benzylidengruppierung mit *Pd/Kohle* hydriert und anschließend mit *Natriumhydrid*/DMSO und *Methyljodid* nachmethyliert. 3 wurde als Sirup erhalten. Ausb. 85%, $[\alpha]_D^{20}$: +58.7° ($c = 1$ in CHCl_3).

$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_6$ (250.3) Ber. C 52.79 H 8.86 Gef. C 52.63 H 8.81

Methyl-4.6-di-O-acetyl-2.3-di-O-methyl- α -D-idopyranosid (4): Nach Hydrierung wie bei 3 wurde mit *Acetanhydrid*/*Pyridin* acetyliert. 4 wurde als Sirup erhalten. Ausb. 88%, $[\alpha]_D^{20}$: +46.2° ($c = 1$ in CHCl_3).

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_8$ (306.3) Ber. C 50.98 H 7.24 Gef. C 50.77 H 7.26

Tab. 2. Chemische Verschiebungen (δ -Werte) aus den NMR-Spektren der Idopyranosederivate. Innerer Standard TMS (in D_2O : DSS)

Substanz	Lösungsmittel	1-H	2-H	3-H	4-H	5-H	6-H	6'-H	OAc	OMe
1	Aceton- d_6	5.98 sx	4.81 o	5.01 sx	4.91 m	4.53 sx	4.15 m	4.15 m	2.00; 2.11; 2.13	—
	Benzol- d_6	6.34 q	5.14 m	5.34 sx	5.07 m	4.50 m	4.25 m	4.25 m	1.58; 1.62; 1.67; 1.71	—
2	CDCl_3	5.96 q	4.82 m	4.92 m	3.67 o	4.25 m	4.25 m	4.25 m	2.00–2.10	—
	Aceton- d_6	5.93 q	4.78 o	4.98 sx	3.80 o	4.24 m	4.24 m	4.24 m	1.98; 2.05–2.08	—
	DMSO- d_6	5.91 q	4.65 o	4.95 t	3.74 o	4.25 m	4.25 m	4.25 m	2.01; 2.03; 2.05; 2.06	—
3	Toluol- d_8	4.68 d				4.14 sx			—	3.15; 3.26; 3.31; 3.42; 3.45
	Benzol- d_6	4.67 d				4.14 sx			—	3.15; 3.26; 3.31; 3.42; 3.45
	CDCl_3	4.70 d				4.17 o			—	3.37; 3.40; 3.44; 3.47; 3.50
	Aceton- d_6	4.46 d	3.01 q			4.00 o			—	3.28; 3.30; 3.37; 3.39; 3.44
	DMSO- d_6	4.53 d				4.00 o			—	3.30; 3.33; 3.37; 3.40
	D_2O	4.74 d				4.07 m			—	3.40; 3.44; 3.46
4	Benzol- d_6	4.63 d		3.51 q	5.05 q	4.1	—→	4.45 m	~1.7	3.19; 3.22; 3.29
	CDCl_3	4.73 q	3.22 o	3.52 sx	4.89 o	4.1	—→	4.45 m	2.01; 2.07	3.41; 3.42; 3.50
	Aceton- d_6	4.61 d	3.18 q		4.89 q	4.0	—→	4.40 m	2.00; 2.05	3.35; 3.40; 3.42
5	Benzol- d_6	6.27 d	5.20 o	5.49 t	5.03 o	4.1	—→	4.5 m	1.61, 1.67; 1.71	—
	CDCl_3	6.07 d	5.00 o	5.26 t	4.91 o	4.1	—→	4.5 m	2.05; 2.10	—
	DMSO- d_6	5.95 d	4.94 o	5.13 t	4.83 o	4.0	—→	4.5 m	2.0–2.1	—
6	Toluol- d_8	4.67 d	3.19 q	3.55 t		4.18 sx	3.65 q	3.72 q	—	3.28; 3.30; 3.37; 3.39; 3.44
	CDCl_3	4.70 d	3.26 q			4.10 o			—	3.38; 3.45; 3.51; 3.52
	Aceton- d_6	4.64 d	3.17 q			4.03 o			—	3.28; 3.36; 3.37; 3.39; 3.45
7	Benzol- d_6	4.55 d	3.16 q	3.68 t	4.92 q	4.1	—→	4.3 m	1.88; 1.93	3.26; 3.27; 3.30
	CDCl_3	4.63 d	3.30 q	3.70 t	4.80 q	4.1	—→	4.3 m	2.05; 2.10	3.47; 3.54
	Aceton- d_6	4.65 d	3.27 q	3.63 t	4.75 o	4.1	—→	4.3 m	2.03; 2.08	3.40; 3.44; 3.47
	DMSO- d_6	4.58 d	3.23 q	3.54 t	4.66 q	3.95	—→	4.2 m	2.03; 2.08	3.29; 3.34; 3.38
8	CDCl_3	4.74 d	4.98 o	3.65 t	4.85 o	4.15	—→	4.35 m	2.06; 2.09; 2.11	3.53; 3.55

²⁷⁾ M. Gyr und T. Reichstein, Helv. chim. Acta 28, 226 (1945).

Methyl-4.6-di-O-acetyl-2.3-di-O-methyl-β-D-idopyranosid (7); *Methyl-4.6-O-benzyliden-2.3-di-O-methyl-β-D-idopyranosid*^{20, 26} wurde zur Entfernung der Benzylidengruppe mit *Pd/Kohle* hydriert und anschließend mit *Acetanhydrid/Pyridin* acetyliert. **7** wurde als Sirup erhalten. Ausb. 91 %, $[\alpha]_D^{20}$: -47.0° ($c = 1$ in CHCl_3).

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_8$ (306.3) Ber. C 50.98 H 7.24 Gef. C 50.91 H 7.17

Methyl-2.4.6-tri-O-acetyl-3-O-methyl-β-D-idopyranosid (8); *Methyl-4.6-O-benzyliden-3-O-methyl-β-D-idopyranosid*²⁰ wurde zur Entfernung der Benzylidengruppe mit *Pd/Kohle* hydriert und anschließend mit *Acetanhydrid/Pyridin* acetyliert. **8** wurde als Sirup erhalten. Ausb. 79 %, $[\alpha]_D^{20}$: -15.1° ($c = 1$ in CHCl_3).

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_9$ (334.3) Ber. C 50.30 H 6.63 Gef. C 50.23 H 6.71

[397/71]