

Hans Paulsen und Michael Friedmann

Konformationsanalyse, II\*)

## Ermittlung der Konformation von Methyl-4.6-*O*-benzyliden- $\alpha$ -D-idopyranosiden durch kombinierte Auswertung von NMR-Daten und Berechnung der optischen Drehung

Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Hamburg

(Eingegangen am 11. Oktober 1971)

Methyl-4.6-*O*-benzyliden- $\alpha$ -D-idopyranosid (**2**) liegt in  $\text{CHCl}_3$  bevorzugt in einer C1(D)-Form **2**, in DMSO/ $\text{H}_2\text{O}$  in einer „skew-boat“-Konformation **5** vor. Methyl-4.6-*O*-benzyliden- $\beta$ -D-idopyranosid (**8**) bevorzugt eine „skew-boat“-Konformation **8b**. Die Einflüsse der *syn*-1.3-diaxialen Wechselwirkung und des anomeren Effektes auf die Konformationsgleichgewichte weiterer substituierter Methyl-4.6-*O*-benzyliden-D-idopyranoside werden diskutiert. Die Konformationsanalyse erfolgte durch NMR-Untersuchungen und Vergleich der gemessenen und nach der Methode von Lemieux und Martin<sup>1)</sup> berechneten molekularen optischen Drehungen.

Conformational Analysis, II\*)

Determination of the Conformation of Methyl 4.6-*O*-Benzylidene-D-idopyranosides by Combined Application of N.M.R. Data and Calculation of Optical Rotation

In  $\text{CHCl}_3$  methyl 4,6-*O*-benzylidene- $\alpha$ -D-idopyranoside (**2**) prefers a C1(D)-form **2**, in DMSO/ $\text{H}_2\text{O}$ , however, a skew boat conformation **5**. Methyl 4,6-*O*-benzylidene- $\beta$ -D-idopyranoside (**8**) prefers a skew boat conformation **8b**. The influences of *syn*-1,3-diaxial interactions and of the anomeric effect on the conformational equilibria of other substituted methyl 4,6-*O*-benzylidene-D-idopyranosides are discussed. The conformational analysis was achieved by n.m.r. studies and by comparison of measured and calculated molecular optical rotations according to the method of Lemieux and Martin<sup>1)</sup>.

Methyl-4.6-*O*-benzyliden-D-idopyranoside sind bereits in den klassischen Untersuchungen von Reeves<sup>2)</sup> über die Konformationsermittlung mit Hilfe von Cuprammonium-Komplexen von entscheidender Bedeutung. Sie stellen die interessanten Grenzfälle dar, bei denen C1- wie 1C-Konformation etwa gleich stabil sind. Wie in der vorhergehenden Veröffentlichung gezeigt wurde<sup>3)</sup>, läßt sich bei den flexiblen monocyclischen Idose-Derivaten im Wechselspiel zwischen *syn*-1.3-diaxialer Wechselwirkung und anomerem Effekt durch sorgfältige Wahl des Substituenten und des

\*) I. Mittel. siehe I. c.<sup>3)</sup>.

1) R. U. Lemieux und J. C. Martin, Carbohydrate Res. [Amsterdam] **13**, 139 (1970).

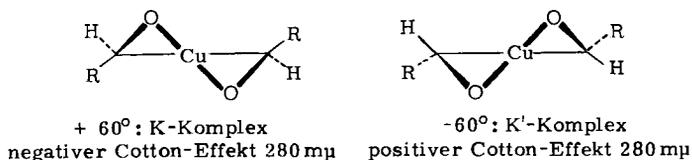
2) R. E. Reeves, Advances Carbohydrate Chem. **6**, 107 (1951).

3) H. Paulsen und M. Friedmann, Chem. Ber. **105**, 705 (1972), vorstehend.

Lösungsmittels erreichen, daß sowohl die normale wie auch die inverse Konformation in größeren Anteilen vorliegen kann. Methyl-4.6-*O*-benzyliden- $\alpha$ -D-idopyranoside besitzen eine *cis*-Decalin-Verknüpfung und sind damit ebenfalls flexibel in zwei Sesselkonformationen umwandelbar. Durch die Ringkondensation treten eine Reihe neuer Effekte auf.

### Untersuchungen in der $\alpha$ -D-Idopyranose-Reihe

Methyl-4.6-*O*-benzyliden- $\alpha$ -D-idopyranosid (**2**)<sup>4)</sup> liefert nach *Reeves*<sup>5)</sup> einen „Dextro-Cuprammonium-Komplex“ mit einer Drehungsänderung von  $+1856^\circ$ . In der C1(D)-Konformation ist bei einem Diederwinkel zwischen 2-OH und 3-OH von  $180^\circ$  eine Komplexierung nicht möglich. Es wurde daher das Vorliegen der 1C(D)-Form angenommen, in der der Diederwinkel sich auf  $60^\circ$  verringert. *Guthrie*<sup>6)</sup> hat das „Cuprammonium“-Verfahren verfeinert und durch Messung des Circular dichroismus (CD) festgestellt, daß der blaue Komplex-Chromophor Cotton-Effekte (CE) aufweist, deren Vorzeichen in charakteristischer Weise von der Anordnung der komplexierten



Diolgruppierung abhängen. Der K-Komplex (links) liefert einen negativen, der K'-Komplex (rechts) einen positiven CE (280 m $\mu$ ). Wir haben Methyl-4.6-*O*-benzyliden- $\alpha$ -D-idopyranosid (**2**) nach dieser Methode vermessen und fanden einen starken positiven CE bei 280 m $\mu$  und einen schwachen negativen CE bei 600 m $\mu$ . Es liegt demnach ein K'-Komplex vor, der sich nicht in einer C1(D)-Konformation bilden kann. Es müssen Anteile anderer Konformationen vorhanden sein, bei denen der Winkel 2-OH/3-OH etwa  $-60^\circ$  beträgt. Bei der Komplex-Methode ist jedoch stets die Einschränkung zu bedenken, daß durch die Komplexbildung Konformerengleichgewichte verändert werden können und daher nicht mehr der ungestörte Zustand vorliegt.

Die NMR-Spektren von Methyl-2.3-di-*O*-acetyl-4.6-*O*-benzyliden- $\alpha$ -D-idopyranosid (**1**) zeigen an den kleinen Kopplungskonstanten und der Fernkopplung  $J_{1,3}$  und  $J_{2,4}$  (s. Tab. 1) eindeutig, daß die Verbindung praktisch vollständig in der C1(D)-Konformation **1** vorliegt. *syn*-1.3-Diaxiale Wechselwirkungen sind zwischen zwei OAc-Gruppen, wie vorstehend gezeigt wurde<sup>3)</sup>, äußerst klein und zwischen OAc und OCH<sub>3</sub> stark erniedrigt<sup>3)</sup>. Die Wechselwirkung zwischen 3-OAc/1-OCH<sub>3</sub> und 2-OAc/4-*O*-Benzyliden sollte demnach ebenfalls klein sein und keineswegs die Ungunst des anomeren Effektes in der inversen 1C(D)-Form aufwiegen, so daß die Bevorzugung von Form **1** verständlich ist.

<sup>4)</sup> E. Sorkin und T. Reichstein, *Helv. chim. Acta* **28**, 1 (1945).

<sup>5)</sup> R. E. Reeves, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 1499 (1950).

<sup>6)</sup> S. T. K. Bukhari, R. D. Guthrie, A. I. Scott und A. D. Wrixon, *Chem. Commun.* **1968**, 1580.

Die an 2-OH und 3-OH nicht substituierte Verbindung **2** liefert in  $\text{CDCl}_3$  ein wenig analysierbares Spektrum. Aus der sehr kleinen Kopplung von  $J_{1,2} < 0.5 \text{ Hz}$  geht jedoch hervor, daß auch hier die  $\text{C1(D)}$ -Form **2** eindeutig bevorzugt wird. Die Stabilisierung dieser Form erfolgt offenbar in  $\text{CDCl}_3$ -Lösung durch intramolekulare Wasserstoffbrücken-Bindungen, wahrscheinlich in der in Formel **2** gezeigten Weise zwischen 1-OCH<sub>3</sub> und 3-OH sowie 2-OH und 4-O-Benzyliden. Im IR-Spektrum von **2** in  $\text{CCl}_4$  wurden ebenfalls Wasserstoffbrücken-Banden gefunden<sup>7)</sup>.

Tab. 1. Kopplungskonstanten (in Hz) aus den NMR-Spektren (100 MHz)

Substanz	Lösungsmittel	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$	$J_{1,3}$	$J_{2,4}$
<b>1</b>	$\text{CDCl}_3$		2.4	2.4	1.6	1.8	1.5	11.8	1.3	0.8
<b>2 (5)</b>	$\text{CDCl}_3$	<0.5				2.0	1.8	12.5		
<b>2 (5)</b>	$\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$ (2:1)	3.5	6.3	3.0	2.0					
<b>6</b>	$\text{CDCl}_3$	4.3	7.7	3.2	2.3	2.3	1.4	12.7		
<b>6</b>	$\text{Benzol-d}_6$	5.0	9.0	3.4	2.5			12.7		
<b>9</b>	$\text{CDCl}_3$	1.5	4.0	2.0	1.9	2.0	1.5	12.5		
<b>9</b>	$\text{Benzol-d}_6$	1.6				2.0	1.5	12.5	$^5J_{1,4}$	0.4
<b>10</b>	$\text{CDCl}_3$	<0.5				1.9	1.6	12.0		
<b>10</b>	$\text{DMSO-d}_6$	0.7								
<b>12</b>	$\text{CDCl}_3$	1.5	2.6	2.5	1.6	2.0	1.5	12.5		0.8
<b>12</b>	$\text{Benzol-d}_6$	1.4	3.0	2,8	1.5	2.0	1.5	12.5		0.8

In polaren Lösungsmitteln mit Protonen-Acceptor-Eigenschaften wie  $\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$  zeigt das NMR-Spektrum von **2** erhebliche Abweichungen, die sich in einer allerdings ungleichmäßigen Vergrößerung der Kopplungskonstanten für  $J_{1,2}$  und  $J_{2,3}$  anzeigen. Offenbar werden jetzt von den OH-Gruppen an C-2 und C-3 intermolekulare Wasserstoffbrücken-Bindungen ausgebildet. Hierdurch entfällt der in Formel **2** gezeigte Stabilisierungseffekt. Ferner stehen die freien Elektronenpaare am Sauerstoff der OH-Gruppen für eine wirksame polare 1,3-diaxiale Abstoßung zur Verfügung, so daß die  $\text{C1(D)}$ -Form in **2** destabilisiert wird und in erheblichen Anteilen in andere Konformationen übergeht. Der Konformationswechsel zeigt sich auch in der Änderung der optischen Drehung beim Übergang vom Lösungsmittel  $\text{CHCl}_3$  zu  $\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}$  an. Man findet für **2** in  $\text{CHCl}_3$   $[\alpha]_D^{25}: +47.5^\circ$  ( $c = 1$ ) und in  $\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}$   $[\alpha]_D^{25}: +84.2^\circ$  ( $c = 1$ ). Änderungen der optischen Drehungen bei Variation des Lösungsmittels sind, wie an einer Reihe von Beispielen gezeigt wurde<sup>8,9)</sup>, mit Verschiebungen der Konformations-Gleichgewichte verbunden.

Die inverse Konformation von **2**, in der sowohl Pyranose- wie Dioxan-Ring die umgekehrte Sesselform einnehmen, ist in **3** wiedergegeben. Die Betrachtung des Molekülmodells zeigt, daß in **3** eine sehr starke sterische Wechselwirkung der großen Phenylgruppe an C-7 mit 3-H und dem Pyranose-Ring auftritt, so daß diese Konformation äußerst ungünstig ist. Die Anordnung der Phenylgruppe an C-7 des Dioxan-

<sup>7)</sup> H. Spedding, J. chem. Soc. [London] **1961**, 3617.

<sup>8)</sup> R. U. Lemieux und A. A. Pavia, Canad. J. Chem. **46**, 1453 (1968).

<sup>9)</sup> R. U. Lemieux und A. A. Pavia, Canad. J. Chem. **47**, 4441 (1969).



einer „skew-boat“-Form des Pyranose-Ringes kombiniert. Die letzte Möglichkeit daß Dioxan- und Pyranose-Ring beide eine „skew-boat“-Form einnehmen, ist nicht in Betracht zu ziehen, da hierbei eine Anhäufung von Instabilitätsfaktoren auftritt. Nach einer Abschätzung der Instabilitätsfaktoren für **4** und **5** nach *Angyal*<sup>10)</sup> sollte die Form **5** günstiger sein. Die NMR-Daten sprechen ebenfalls für **5**, da sich am Modell für den „skew-boat“-Pyranose-Ring Diederwinkel von 1-H/2-H: 165°; 2-H/3-H: 175°; 3-H/4-H: 135° und 4-H/5-H: 50° ablesen lassen, die mit ihrer ungleichmäßigen Folge mit der Größe der gefundenen Kopplungskonstanten (Tab. 1) korrespondieren. Der Anteil an Konformation **5** wird auf etwa 60% geschätzt.

Das Ergebnis, daß in DMSO/H<sub>2</sub>O erhebliche Anteile in der Form **5** vorliegen, widerspricht nicht den oben erwähnten Befunden der „Cuprammonium-Komplex“-Bildung. Der Winkel zwischen 2-OH und 3-OH beträgt in Konformation **5** etwa 60°. Ein K<sup>+</sup>-Komplex<sup>6)</sup> kann sich, wie gefunden, durchaus ausbilden.

Die Einführung von Methoxy-Gruppen am C-2 und C-3 von **2** sollte, wie wir gezeigt haben<sup>3)</sup>, zu einer verstärkten 1,3-diaxialen Abstoßung führen und damit das Konformerengleichgewicht noch weiter in Richtung auf die „skew-boat“-Form **6** verschieben. Methyl-4,6-*O*-benzyliden-2,3-di-*O*-methyl- $\alpha$ -D-idopyranosid (**6**) weist in der Tat im NMR-Spektrum in CDCl<sub>3</sub> für die Kopplungen  $J_{1,2}$  und  $J_{2,3}$  gegenüber **5** vergrößerte Werte auf. Wählt man für **6** als Lösungsmittel Benzol, so nehmen die Kopplungskonstanten weiterhin zu. Dies zeigt, daß in CDCl<sub>3</sub> das Gleichgewicht weitgehend auf seiten der Konformation **6** liegt (schätzungsweise um 80%) und in Benzol nahezu 100% erreicht werden. In Benzol wurde bei monocyclischen Idose-Derivaten entsprechend stets der höchste Anteil an inverser Konformation (1C) gefunden<sup>3)</sup>.

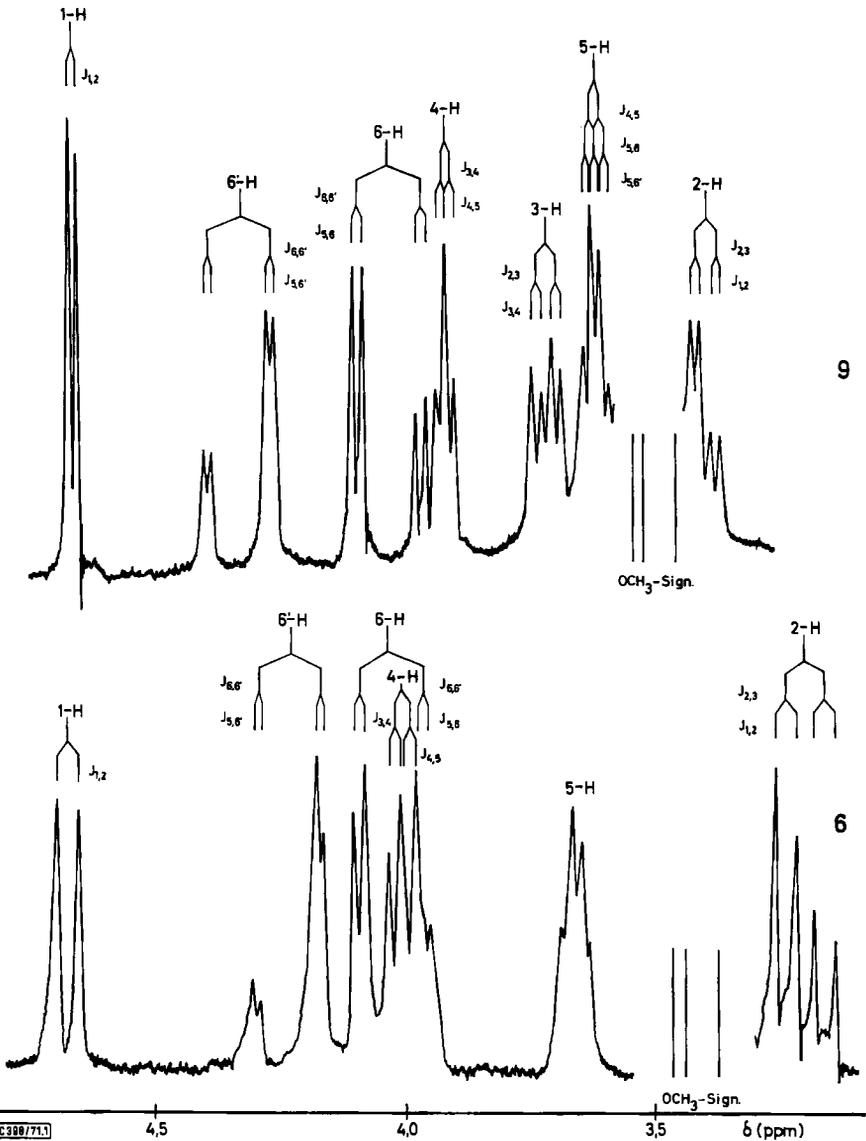
Gegenüber Methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-methyl- $\alpha$ -D-idopyranosid, das in CDCl<sub>3</sub> zu 35% und in Benzol zu 68% in der 1C-Konformation vorliegt<sup>3)</sup>, ist bei **6** der Anteil an inverser Konformation, als welche man die „skew-boat“-Form ansehen kann, somit deutlich größer. Die zusätzliche Destabilisierung der C1-Form von **6** (2, OH durch OCH<sub>3</sub> ersetzt) erfolgt offensichtlich durch die stärkere Abstoßung der 2-OMe-Gruppe mit den auf den Pyranose-Ring gerichteten freien Elektronenpaaren des Sauerstoffs der 4,6-*O*-Benzyliden-Gruppierung. Außerdem wirkt hier in der alternativen „skew-boat“-Form **6** nur etwa der halbe anomere Effekt destabilisierend.

Die so erhaltenen Ergebnisse über die Konformation der Idose-Derivate sollten unabhängig durch die Berechnung der optischen Drehung (Na-D-Linie) nach der empirischen Methode von *Lemieux* und *Martin*<sup>11)</sup> überprüft werden. Ausgehend von den allgemeinen Regeln von *Whiffen*<sup>11)</sup> und *Brewster*<sup>12)</sup> haben *Lemieux* und *Martin*<sup>11)</sup> die Beiträge zur optischen Drehung auf vier asymmetrische Konformations-Elemente aus jeweils vier O- und C-Atomen zurückgeführt, die bei einer Sesselkonformation Torsionswinkel von 60° einschließen. Aus einer Reihe von Modellsubstanzen wurden empirische Standard-Beiträge für die einzelnen asymmetrischen Konformations-Elemente ermittelt. Durch Ablesen aller asymmetrischen Konformations-Elemente vom Molekül und Addition der zugehörigen Beiträge ergibt sich ein Gesamtbetrag

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

11) *D. H. Whiffen*, Chem. and Ind. **1956**, 964.

12) *J. H. Brewster*, J. Amer. chem. Soc. **81**, 5483 (1959).



NMR-Spektren (100 MHz) der Methyl-4.6-*O*-benzyliden-2,3-di-*O*-methyl-D-idopyranoside **6** und **9** in  $\text{CDCl}_3$ . Innerer Standard TMS. Unten  $\alpha$ -Form **6**, oben  $\beta$ -Form **9**

der molekularen Drehung. Das Verfahren ist anwendbar auf Verbindungen in der Sesselform wie **2**. Im Falle der „skew-boat“-Konformation **5** oder **6** liegen keine Torsionswinkel von  $60^\circ$  vor. Es wird angenommen<sup>13)</sup>, daß die Größe der Standard-Beiträge der Einzelelemente über eine  $\sin \Phi$ -Funktion vom Torsionswinkel abhängt,

<sup>13)</sup> R. U. Lemieux, Internat. Symposium über Kohlenhydratchemie, Paris, August 1970.

so daß auch die „skew-boat“-Konformation **5** oder **6** berechnet werden kann, wenn man die Torsionswinkel dem Molekülmodell entnimmt und danach die Beiträge zur Drehung ermittelt.

Bei Methyl-4.6-*O*-äthyliden-hexopyranosiden wird in der Regel kein Beitrag des ankondensierten Dioxanringes gefunden<sup>1,14)</sup>. Ob dies auch für Methyl-4.6-*O*-benzyliden-hexopyranoside gilt, muß für jedes System geprüft werden. Für das Idose-System dürfte diese Annahme gelten, da sich für **2**, das in CHCl<sub>3</sub> nach den NMR-Daten einwandfrei in der C1(D)-Konformation vorliegt, ein Wert der molekularen Drehung von  $[M]_D$ : +175° errechnet, wenn man für die Benzylidengruppe keinen Beitrag ansetzt. Es wurde in befriedigender Übereinstimmung in CHCl<sub>3</sub>  $[M]_D$ : +139° für **2** gemessen. Bei anderen Methyl-4.6-*O*-benzyliden-hexopyranosiden sind die gemessenen Drehwerte teilweise höher als die berechneten<sup>14)</sup>. Unter Berücksichtigung dieser Erhöhung sind diese Systeme in sich jedoch wieder konsistent<sup>14)</sup>.

Problematisch ist die Frage, ob die OCH<sub>3</sub>-Gruppen z. B. von **6** bestimmte Konformationen bevorzugt einnehmen, was zu einem Beitrag zur optischen Drehung führen kann. Für die OCH<sub>3</sub>-Gruppe an C-1 hat Lemieux<sup>15)</sup> eine bevorzugte Stellung, wie in **6** gezeichnet, angegeben und deren Beitrag ermittelt. In den beiden anderen für 1-OCH<sub>3</sub> möglichen gestaffelten Konformationen wäre der destabilisierende *exo*-anomere Effekt wirksam. Zur Berechnung der molekularen Drehung der nach den NMR-Daten nicht existenten C1(D)-Konformation von **6** (2, OCH<sub>3</sub> statt OH) sollten für 2-OCH<sub>3</sub> und 3-OCH<sub>3</sub> negative Beträge eingesetzt werden. Dies folgt aus einem Vergleich der optischen Drehungen der voll und partiell methylierten Derivate von Methyl-4.6-*O*-benzyliden- $\alpha$ -D-altropyranosid und Methyl-4.6-*O*-benzyliden-2-desoxy- $\alpha$ -D-ribohexopyranosid. Diese Zucker liegen nach Coxon<sup>16)</sup> in der C1(D)-Form vor und enthalten partielle sterische Anordnungen, die denen in der fraglichen Verbindung äquivalent sind. Für die „skew-boat“-Form von **6** ergibt sich dagegen aus Symmetriebetrachtungen, daß hier für 2-OCH<sub>3</sub> und 3-OCH<sub>3</sub> kaum Beiträge zu erwarten sind.

Unter Berücksichtigung dieser Voraussetzungen führt der Vergleich von gemessener und berechneter Drehung zu folgenden Ergebnissen:

Substanz	Lösungsmittel	Drehung gemessen	Sessel (C1) berechnet	„skew-boat“ berechnet
<b>2</b> <sup>4)</sup>	CHCl <sub>3</sub>	$[M]_D$ : +139°	+175°	[+276°]
<b>2</b> $\equiv$ <b>5</b>	DMSO/H <sub>2</sub> O	$[M]_D$ : +238°	[+175°]	+276°
<b>6</b> <sup>17)</sup>	CHCl <sub>3</sub>	$[M]_D$ : +225°	[+35°]	+276°
<b>6</b>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	$[M]_D$ : +245°	[+35°]	+276°
<b>7</b> <sup>4)</sup>	CHCl <sub>3</sub>	$[M]_D$ : +227°	[+105°]	+276°

Aus den Werten geht für **2** zunächst der auch NMR-spektroskopisch beobachtete Übergang von der C1(D)-Konformation **2** zur „skew-boat“-Konformation **5** beim Wechsel des Lösungsmittels von CHCl<sub>3</sub> zu DMSO/H<sub>2</sub>O hervor. Die gemessenen

<sup>14)</sup> A. N. de Belder, *Advances Carbohydrate Chem.* **20**, 220 (1965).

<sup>15)</sup> R. U. Lemieux, A. A. Pavia, J. C. Martin und K. A. Watanabe, *Canad. J. Chem.* **47**, 4427 (1969).

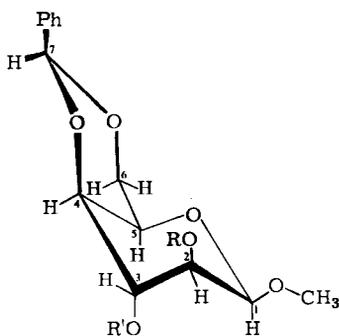
<sup>16)</sup> B. Coxon, *Tetrahedron* [London] **21**, 3481 (1965).

<sup>17)</sup> M. Gyr und T. Reichstein, *Helv. chim. Acta* **28**, 226 (1945).

Drehwerte von **6** und der Vergleich mit den beiden berechneten Werten zeigt den gewachsenen Anteil an „skew-boat“-Form an. Der NMR-spektroskopisch beobachtete höchste Anteil von „skew-boat“-Form von **6** in Benzol zeigt sich auch hier in der weitesten Angleichung des berechneten und gemessenen Wertes. Der von Reichstein<sup>4)</sup> bestimmte Drehwert der Monomethyl-Verbindung **7** zeigt, daß auch diese Verbindung in erheblichen Anteilen, wenn auch etwas weniger als **6**, die „skew-boat“-Form **7** bevorzugt. Bestimmend für die Instabilität der Sesselform von **7** dürfte die starke 1,3-diaxiale Abstoßung zwischen 2-OCH<sub>3</sub> und 4-O-Benzyliden sein. Die Wasserstoffbrücken-Bindung von 3-OH konkurriert hier mit einer Zuordnung zu 1-OCH<sub>3</sub> und 2-OCH<sub>3</sub> und kommt daher als die Sesselform stabilisierendes Moment nicht mehr zum Tragen. Die Befunde dürften zeigen, daß auch die Beurteilung der optischen Drehung ein nützliches Hilfsmittel zur Konformationsermittlung ist.

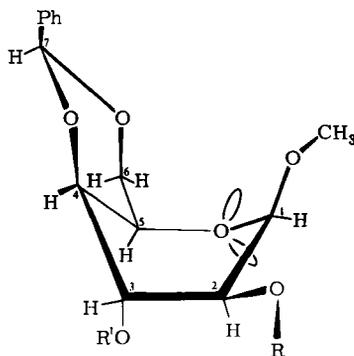
### Untersuchungen in der $\beta$ -D-Idopyranose-Reihe

Methyl-4,6-O-benzyliden- $\beta$ -D-idopyranosid (**8**) bildet nach Reeves<sup>5)</sup> einen äußerst schwachen „Dextro-Cuprammonium-Komplex“ mit einer Drehungsänderung von nur +875°. Nach dem Verfahren von Guthrie<sup>6)</sup> läßt sich im Circulardichroismus ein schwach positiver Cotton-Effekt bei 290 m $\mu$  nachweisen<sup>18)</sup>. Daher liegt vermutlich nicht die C1(D)-Konformation **8a** vor, wohl aber eine Konformation, in der der Winkel zwischen 2-OH und 3-OH bis zur äußersten Grenze einer Komplexbildungsmöglichkeit aufgeweitet ist (bis maximal etwa 100°).



C1 (D)

- 8a:** R = R' = H  
**9a:** R = R' = CH<sub>3</sub>  
**10a:** R = H; R' = CH<sub>3</sub>  
**11a:** R = CH<sub>3</sub>; R' = H  
**12a:** R = Ac; R' = CH<sub>3</sub>



- 8b:** R = R' = H  
**9b:** R = R' = CH<sub>3</sub>  
**10b:** R = H; R' = CH<sub>3</sub>  
**11b:** R = CH<sub>3</sub>; R' = H  
**12b:** R = Ac; R' = CH<sub>3</sub>

Bei den  $\beta$ -Verbindungen **8**–**12** ist ebenso wie bei den  $\alpha$ -Verbindungen eine völlige Inversion der C1(D)-Form, bei der sowohl Pyranose- wie Dioxan-Ring in die umgekehrte Sesselform umgewandelt werden, nicht möglich, da dann eine sehr starke

<sup>18)</sup> Dr. R. D. Guthrie, Brighton, Sussex, danken wir sehr für die Mitteilung dieser Resultate.

sterische Wechselwirkung der Phenylgruppe am C-7 mit dem Pyranose-Ring eintritt. Es dürfte somit bei den  $\beta$ -Verbindungen ein Konformeren-Gleichgewicht zwischen der Sesselform **8a** und einer bevorzugten „skew-boat“-Form **8b** bestehen.

Eine Betrachtung der Molekülmodelle beider Konformationen zeigt, daß für alle Ringprotonen in der Sesselform wie in der „skew-boat“-Form Diederwinkel vorkommen, die, wie gefunden, nur kleine Kopplungskonstanten erwarten lassen. Andere noch mögliche „skew-boat“-Konformationen sollten größere Kopplungskonstanten aufweisen. Damit ist eine Unterscheidung zwischen beiden Konformationen durch Auswertung der NMR-Daten nicht mehr möglich. Dies zeigt sich sehr gut bei dem NMR-Spektrum der 2,3-Di-*O*-methyl-Verbindung **9**. Die gefundenen Kopplungskonstanten (s. Tab. 1) sind sowohl mit der C1(D)-Form **9a** wie der „skew-boat“-Form **9b** vereinbar. In dem Sessel **9a** ist jedoch die starke *syn*-1,3-diaxiale Abstoßung<sup>3)</sup> zwischen der 2-OCH<sub>3</sub>- und 4-O-Benzyliden-Gruppe wirksam. Außerdem wird **9a** durch den anomeren Effekt von 1-OCH<sub>3</sub> destabilisiert. Nach diesen Überlegungen müßte **9** weitgehend die Form **9b** bevorzugen. Da die NMR-Methode hier versagt, wurde versucht, durch Berechnung der optischen Drehung zu einer Unterscheidung zu gelangen.

Nach der Methode von *Lemieux* und *Martin*<sup>1)</sup> wurden die Drehwerte für Form **9a** und **b** errechnet. Bei der „skew-boat“-Form ist die Abhängigkeit der Standard-Werte von der  $\sin \Phi$ -Funktion der Torsionswinkel zu berücksichtigen<sup>13)</sup>. Die Beiträge der drei OCH<sub>3</sub>-Gruppen ergeben sich aus folgenden Überlegungen: Für die 1-OCH<sub>3</sub>-Gruppe wird von *Lemieux*<sup>1,14)</sup> ein Beitrag für die in der Formel eingezeichnete Stellung angegeben, bei der die Wechselwirkungen der freien Elektronenpaare mit denen des Ringsauerstoffs am geringsten sind. Die 3-OCH<sub>3</sub>-Gruppe kann in beiden Formen **9a** und **b** als frei drehbar angesehen werden und liefert daher keinen Beitrag. In der Sesselform **9a** dürfte, wie der Vergleich mit den methylierten Methyl-4,6-*O*-benzyliden- $\alpha$ -D-altropyranosiden zeigt, die 2-OCH<sub>3</sub>-Gruppe ebenfalls keinen Beitrag liefern. In der „skew-boat“-Form **9b** sollte die 2-OCH<sub>3</sub>-Gruppe die gezeichnete Konformation bevorzugen, woraus sich ergibt, daß ein positiver Beitrag zu berücksichtigen ist. Die partiell substituierten Verbindungen **8**, **10**, **11** sind entsprechend zu berechnen. Es ergeben sich die folgenden Ergebnisse:

Substanz	Lösungsmittel	Drehung gemessen	Sessel (C1) berechnet	„skew-boat“ berechnet
<b>8</b> <sup>4)</sup>	CHCl <sub>3</sub>	[ <i>M</i> ] <sub>D</sub> : -247°	[-97°]	-233°
<b>9</b> <sup>4)</sup>	CHCl <sub>3</sub>	[ <i>M</i> ] <sub>D</sub> : -162°	[-97°]	-163°
<b>10</b> <sup>4)</sup>	CHCl <sub>3</sub>	[ <i>M</i> ] <sub>D</sub> : -240°	[-97°]	-233°
<b>10</b>	DMSO	[ <i>M</i> ] <sub>D</sub> : -216°	[-97°]	-233°
<b>11</b> <sup>4)</sup>	CHCl <sub>3</sub>	[ <i>M</i> ] <sub>D</sub> : -175°	[-97°]	-163°

Ein Vergleich der Werte zeigt, daß **9** wie erwartet nahezu vollständig in der „skew-boat“-Form **9b** vorliegt, da **9a** durch diaxiale Abstoßung und anomeren Effekt destabilisiert wird. Die 3-OCH<sub>3</sub>- oder 3-OH-Gruppe ist für die Beeinflussung des Konformationsgleichgewichtes aller Verbindungen **8**–**11** ohne Bedeutung, da sie keine 1,3-diaxiale Wechselwirkung aufweist und keine intramolekulare Wasserstoffbrücken-Bindung ausbilden kann. Es entspricht somit die 2-*O*-Methyl-Verbindung **11**

völlig Verbindung **9** und liegt ebenfalls stark bevorzugt in der „skew-boat“-Form **11b** vor.

Der Vergleich der Drehungen zeigt ferner an, daß auch bei der nicht methylierten Verbindung **8** in  $\text{CHCl}_3$  das Gleichgewicht weitgehend zur „skew-boat“-Form **8b** verschoben sein sollte. Die die Form **8a** stabilisierenden intramolekularen Wasserstoffbrücken zwischen 2-OH und 4-O-Benzyliden sind offenbar nicht wirksam. Dies ist verständlich, da in der  $\beta$ -Form ebenso gut Wasserstoffbrücken-Bindungen zwischen 2-OH und 1-OCH<sub>3</sub> möglich sind, die keine der beiden Formen stabilisieren. So bestimmen die diaxiale Abstoßung und der anomere Effekt allein das Gleichgewicht. Die 3-O-Methyl-Verbindung **10** entspricht völlig der Verbindung **8**. Sie ergibt in  $\text{CHCl}_3$  eine gleiche Drehung, was anzeigt, daß ebenfalls die „skew-boat“-Form **10b** bevorzugt wird. In DMSO wird für **10** eine Verringerung der Drehung beobachtet, was einer kleinen Abnahme an Form **10b** entspricht. Dies läßt sich damit erklären, daß der anomere Effekt, der Form **10a** destabilisiert, im Lösungsmittel DMSO geringer ist als in Chloroform.

Die 2-O-Acetyl-3-O-methyl-Verbindung **12** bevorzugt schließlich wieder die normale Sesselform **12a**. Hierfür sprechen die NMR-Daten, denn es wird eine Fernkopplung  $J_{2,4}$  0.8 Hz gefunden. OAc-Gruppen weisen, wie vorher gezeigt wurde<sup>3)</sup>, eine sehr geringe 1.3-diaxiale Abstoßung auf, so daß die Wechselwirkung zwischen 2-OAc und 4-O-Benzyliden in **12a** sehr stark vermindert wird. Der anomere Effekt in **12a** reicht nun zur Destabilisierung dieser Form nicht mehr aus. Eine Berechnung der optischen Drehung von **12** erweist sich als problematisch, da unklar ist, wie bei OAc-Gruppen zu verfahren ist.

### Beschreibung der Versuche

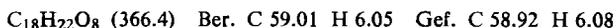
NMR-Spektren wurden an den Geräten Varian A 60 und HA 100 mit 10proz. Lösungen und TMS als internem Standard aufgezeichnet. Die Spinentkopplungen wurden nach der „Frequency-Sweep-Methode“ vorgenommen.

Die Untersuchungen des Circular dichroismus erfolgten mit dem Dichrograph Roussel-Jouan, Paris. Konz.: 2 mg Substanz/ccm Cupra A. Cupra A: 0.01 g-Atom Cu, 3 Mol Ammoniak und 10 ccm Äthanol pro Liter (hergestellt durch Auflösen von Kupferhydroxid).

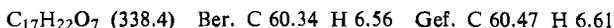
Optische Drehungen wurden mit dem Perkin-Elmer-Polarimeter 141 in 10-cm-Küvetten gemessen.

Die Idosederivate **5**, **9**, **10** und **11** wurden nach *Sorkin* und *Reichstein*<sup>4)</sup>, Verbindung **6** nach *Wiggins*<sup>19)</sup> hergestellt.

*Methyl-2.3-di-O-acetyl-4.6-O-benzyliden- $\alpha$ -D-idopyranosid (1)*: Die Benzyliden-Verbindung **2**<sup>4)</sup> wurde mit *Acetanhydrid* in *Pyridin* acetyliert. Umkristallisation aus Äthanol. Ausb. 95%, Schmp. 205°,  $[\alpha]_D^{20}$ : +82.6° ( $c = 1$  in  $\text{CHCl}_3$ ).



*Methyl-2-O-acetyl-4.6-O-benzyliden-3-O-methyl- $\beta$ -D-idopyranosid (12)*: Verbindung **10**<sup>4)</sup> wurde mit *Acetanhydrid* in *Pyridin* acetyliert. Umkristallisiert aus Äther, Ausb. 93%, Schmp. 158°,  $[\alpha]_D^{25}$ : -28.0° ( $c = 0.8$  in  $\text{CHCl}_3$ ).



<sup>19)</sup> *L. F. Wiggins*, *J. chem. Soc. [London]* **1944**, 522.

Tab. 2. Chemische Verschiebungen ( $\delta$ -Werte in ppm) aus den NMR-Spektren. Innerer Standard TMS (100 MHz)

Substanz	Lösungsmittel	1-H	2-H	3-H	4-H	5-H	6-H	6-H'	7-H	OCH <sub>3</sub>	OAc
1	CDCl <sub>3</sub>	4.83 m	4.83 m	5.03 sx	3.97 o	3.87 o	4.11 q	4.31 q	5.33 s	3.39	2.04 2.08
2 (5)	CDCl <sub>3</sub>	4.89 s	3.89 m	3.95 m	4.08 m	3.65 m	4.04 q	4.36 q	5.50 s	3.45	—
2 (5)	DMSO/H <sub>2</sub> O (2 : 1)	4.62 d	3.48 q	3.64 q	4.05 q	3.79 m	4.13 m	4.13 m	5.58 s	3.35	—
6	CDCl <sub>3</sub>	4.68 d	3.21 q		4.01 q	3.66 q	4.19 q	4.25 q	5.58 s	3.37 3.44 3.47	—
6	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	4.68 d		3.58 q	3.79 q		3.56 q	4.05 q	5.25 s	3.20 3.35 3.41	—
9	CDCl <sub>3</sub>	4.67 d	3.40 q	3.72 q	3.92 q	3.64 m	4.03 q	4.33 q	5.48 s	3.46 3.53 3.55	—
9	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	4.67 d		3.65 m		3.29 m	3.58 q	4.14 q		3.11 3.40	—
10	CDCl <sub>3</sub>	4.60 s			4.00 m		4.06 q	4.38 q	5.50 s	3.45 3.58	—
12	CDCl <sub>3</sub>	4.68 d	4.91 o	3.69 m	3.88 spt	3.63 m	4.05 q	4.36 q	5.46 s	3.48 3.54	2.01
12	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	4.63 d	5.11 o	3.64 t	3.54 o	3.22 q	3.53 q	4.11 q	5.25 s	3.14 3.33	1.72

*Berechnung der optischen Drehung von Methyl-4.6-O-benzyliden-2.3-di-O-methyl- $\alpha$ -D-idopyranosid (6)*

O/O, O/C, C/C, O/C<sub>O</sub> und C/C<sub>O</sub> bezeichnen die Asymmetrieelemente in einem Molekül, z. B. bedeutet O/O eine „gauche“-Beziehung zweier Sauerstoffatome, die durch eine C—C-Brücke verbunden sind. O/C<sub>O</sub> bedeutet eine „gauche“-Beziehung eines Kohlenstoffs und eines Sauerstoffs, die durch eine C—O-Brücke verbunden sind<sup>1)</sup>.

*Sesselform*

Substituent		positiver Wert		negativer Wert
1	O/C <sub>O</sub>	115	O/C	10
2	O/C	10	O/O	45
3	O/C	10	O/C	10
4	—		O/C	10
1-OCH <sub>3</sub>	O/C <sub>O</sub>	115		—
2-OCH <sub>3</sub>		—	C/C <sub>O</sub>	70
3-OCH <sub>3</sub>		—	C/C <sub>O</sub>	70
		$\Sigma +250$		$\Sigma -215$
Differenz [M] <sub>D</sub> : +35°				

*„Skew-boat“-Form (Winkel in Klammern = Torsionswinkel vom Modell)*

Substituent		positiver Wert		negativer Wert
1	O/C <sub>O</sub> (90°)	133	O/C (150°)	6
	O/O (90°)	52		
2		—	O/O	45
			O/O (150°)	26
3	O/O (100°)	51	O/C (140°)	8
4		—	O/C (140°)	8
5		—	C/C <sub>O</sub> (170°)	14

*Bindung*

1—2	C/C	5	C/C <sub>O</sub> (30°)	40
2—3	—		O/C (30°)	6
			C/C (30°)	2
3—4	C/C	5	O/C (50°)	9
4—5	C/C <sub>O</sub> (80°)	79		—
1-OCH <sub>3</sub>	O/C <sub>O</sub>	115		—
		$\Sigma +440$		$\Sigma -164$

Differenz [M]<sub>D</sub>: +276°

Für 2 und 7 fallen in der Sesselform 2-OCH<sub>3</sub>, 3-OCH<sub>3</sub> bzw. 3-OCH<sub>3</sub> weg, daher ergeben sich für 2 in der Sesselform [M]<sub>D</sub>: +175° und für 7 in der Sesselform [M]<sub>D</sub>: +105°.

Berechnung der optischen Drehung von Methyl-4,6-O-benzyliden-2,3-di-O-methyl- $\beta$ -D-idopyranosid (9)

Sesselform

Substituent		positiver Wert		negativer Wert
1	O/O	45	—	—
2	O/C	10	O/O	45
3	O/C	10	—	—
	O/C (170°)	9		
4	—		O/C (70°)	11
1-OCH <sub>3</sub>	—		O/C <sub>O</sub>	115
		$\Sigma$ +74		$\Sigma$ -171

Differenz  $[M]_D$ : -97°

„Skew-boat“-Form (Winkel in Klammern = Torsionswinkel vom Modell)

Substituent		positiver Wert		negativer Wert
1	O/C	10	O/C <sub>O</sub> (90°)	133
			O/O	45
2	O/C (130°)	9	O/O (100°)	51
3	O/C (130°)	9	O/C (70°)	11
	O/C (170°)	9		
4	—		O/C (90°)	12
5	C/C <sub>O</sub> (140°)	52	—	
<i>Bindung</i>				
1-2	C/C <sub>O</sub> (40°)	52	—	
2-3	C/C (40°)	3	O/C	10
3-4	—		O/C	10
4-5	C/C <sub>O</sub> (20°)	28	—	
1-OCH <sub>3</sub>	—		O/C <sub>O</sub> (90°)	133
2-OCH <sub>3</sub>	C/C <sub>O</sub>	70	—	
		$\Sigma$ +242		$\Sigma$ -405

Differenz  $[M]_D$ : -163°

Für **11** ergibt sich der gleiche Wert. Für **8** und **10** fallen 2-OCH<sub>3</sub> C/C<sub>O</sub> +70 weg, daher ergeben sich hierfür: Sessel  $[M]_D$ : -97°, „skew-boat“-Form  $[M]_D$ : -233°.

[398/71]