

Konformationsanalyse, III¹⁾

***exo*-Anomerer Effekt und Circular dichroismus von Glycopyranosylaziden**

Hans Paulsen*, Zoltán Györgydeák²⁾ und Michael Friedmann

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Hamburg,
D-2000 Hamburg 13, Papendamm 6

Eingegangen am 21. Dezember 1973

Tetra-*O*-acetyl-pentopyranosen und Penta-*O*-acetyl-hexopyranosen setzen sich mit Trimethylsilylazid bei Gegenwart von BF₃ oder SnCl₄ leicht zu den entsprechenden Glycosylaziden **1a** bis **11** um (Tab. I). Es entsteht stets nur das anomere Glycosylazid, in dem die Azidogruppe und 2-OAc „*trans*“ zueinander angeordnet sind. In Glycosylaziden sind die Bindungen C1–N_x und N_x–N_z in der Weise polarisiert, daß der Dipol in beiden Fällen zum N_x weist. Hieraus wird abgeleitet, daß bei Glycosylaziden wie bei Methylglycosiden ein *exo*-anomerer Effekt wirksam sein sollte, der die Konformeren **9** und **12** stark bevorzugt. Die Anwendung der Azid-Oktantenregel sagt für das α-D-Glycosylazid **12** einen negativen, für das β-D-Glycosylazid **9** einen positiven Cotton-Effekt voraus. Messungen des Circular dichroismus stimmen mit diesen Voraussagen gut überein, was für einen *exo*-anomeren Effekt bei Glycosylaziden spricht.

Conformational Analysis, III¹⁾

***exo*-Anomeric Effect and Circular Dichroism of Glycopyranosyl Azides**

Tetra-*O*-acetyl-aldopentopyranoses and penta-*O*-acetyl-aldohexopyranoses react readily with trimethylsilyl azide in the presence of BF₃ or SnCl₄ to afford the corresponding glycosyl azides **1a**–**11** (table 1). Only the anomeric glycosyl azide having the azido group „*trans*“ to the 2-acetoxy group is obtained in each case. The polarization of the C1–N_x and N_x–N_z bonds in glycosyl azides is such that in both cases the dipole is directed towards N_x. It can be deduced that glycosyl azides, like methyl glycopyranosides, should exhibit an *exo*-anomeric effect which strongly favors the conformers **9** and **12**. The application of the azide-octant rule predicts a negative Cotton effect for the α-D-glycosyl azide **12** and a positive effect for the β-D-glycosyl azide **9**. Circular dichroism measurements are in good agreement with these predictions, indicating the operation of an *exo*-anomeric effect in the glycosyl azides.

Synthese von Glycosylaziden

Im Rahmen unserer Untersuchungen³⁾ über die Abhängigkeit der Konformationsgleichgewichte von *N*-Pentopyranosiden bei Variation des Stickstoffsubstituenten am C-1 benötigten wir eine Reihe von Glycopyranosylaziden. Nach den bisherigen Methoden werden Glycopyranosylazide durch Umsetzung von Glycopyranosyl-

¹⁾ II. Mitteil.: H. Paulsen und M. Friedmann, Chem. Ber. **105**, 718 (1972).

²⁾ Permanente Adresse: Forschungsgruppe für Antibiotika der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, H 4010 Debrecen, KLTE, Ungarn.

³⁾ H. Paulsen, Z. Györgydeák und M. Friedmann, Chem. Ber. **107**, 1590 (1974).

halogeniden mit Natriumazid erhalten⁴⁾. Eine sehr viel günstigere Darstellungsmethode fanden wir in der Anwendung des von *Birkofer*⁵⁾ entwickelten Trimethylsilylazid-Verfahrens.

Mit acetylierten Glycopyranosylchloriden oder Bromiden setzt sich Trimethylsilylazid glatt zum entsprechenden Glycosylazid um. Es ist aber nicht notwendig, die Halogenverbindungen einzusetzen. Auch alle Tetraacetate von Pentosen und Pentaacetate von Hexosen reagieren direkt unter mildesten Bedingungen in Methylencchlorid bei Raumtemperatur mit Trimethylsilylazid zum Glycosylazid, wenn als Katalysator SnCl_4 oder BF_3 -Ätherat zugesetzt wird. Bei der Reaktion entsteht stets das Anomere, in dem die Azidogruppe in „*trans*“-Stellung zur Acetoxygruppe am C-2 angeordnet ist, auch dann, wenn als Ausgangsprodukt unterschiedliche Anomere eingesetzt werden. Es ergeben sich somit zwei Reihen von Reaktionsprodukten, die in Tab. 1 zusammengefaßt sind.

Tab. 1. Umsetzung von Aldoseacetaten mit Trimethylsilylazid

α -D-Glycosylazide werden erhalten, wenn 2-OAc in der $^4\text{C}_1$ -Konformation axial angeordnet ist, wie bei:

Ausgangsverbindung	Produkt	Nr.
Tri- <i>O</i> -acetyl- β -D-arabinosylbromid	Tri- <i>O</i> -acetyl- α -D-arabinopyranosylazid	(1a)
Tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-arabinopyranose	desgl.	
Tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-arabinopyranose	desgl.	
Tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-lyxopyranose	Tri- <i>O</i> -acetyl- α -D-lyxopyranosylazid	(1b)
Penta- <i>O</i> -acetyl- β -D-mannopyranose	Tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-mannopyranosylazid	(1c)
Penta- <i>O</i> -acetyl- α -D-altropyranose	Tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-altropyranosylazid	(1d)
Penta- <i>O</i> -acetyl- α -D-talopyranose	Tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-talopyranosylazid	(1e)
Penta- <i>O</i> -acetyl- α -D-idopyranose	Tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-idopyranosylazid	(1f)

β -D-Glycosylazide werden erhalten, wenn 2-OAc in der $^4\text{C}_1$ -Konformation äquatorial angeordnet ist, wie bei:

Ausgangsverbindung	Produkt	Nr.
Tri- <i>O</i> -acetyl- β -D-xylopyranosylbromid	Tri- <i>O</i> -acetyl- β -D-xylopyranosylazid	(1g)
Tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-xylopyranose	desgl.	
Tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-xylopyranose	desgl.	
Tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-ribofuranose	Tri- <i>O</i> -acetyl- β -D-ribofuranosylazid	(1h)
Penta- <i>O</i> -acetyl- β -D-glucopyranose	Tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-glucopyranosylazid	(1i)
Penta- <i>O</i> -acetyl- α -D-glucopyranose	desgl.	
Penta- <i>O</i> -acetyl- β -D-galactopyranose	Tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-galactopyranosylazid	(1k)
Penta- <i>O</i> -acetyl- β -D-allopyranose	Tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-allopyranosylazid	(1l)

Dieses Verhalten entspricht der *Tipson-Bakerschen* „*trans*“-Regel⁶⁻⁸⁾, die bei Nucleosid-Synthesen Gültigkeit besitzt. Der Befund, daß „*trans*“-1-OAc/2-OAc-

⁴⁾ *F. Micheel* und *A. Klemer*, *Advan. Carbohyd. Chem.* **16**, 95 (1961).

⁵⁾ *L. Birkofer* und *A. Ritter*, *Angew. Chem.* **77**, 414 (1965); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **4**, 417 (1965).

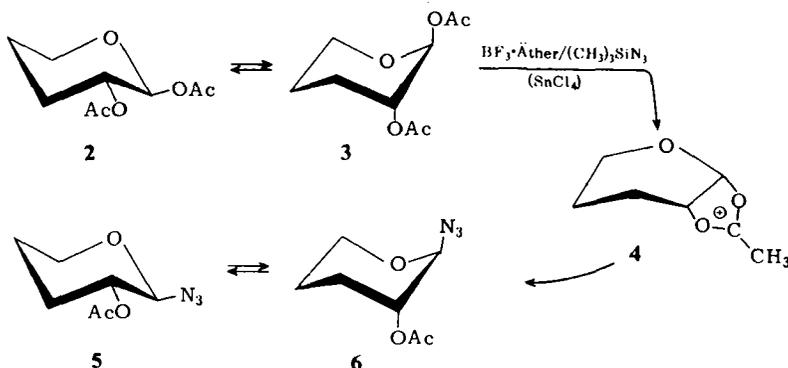
⁶⁾ *R. S. Tipson*, *J. Biol. Chem.* **130**, 55 (1939).

⁷⁾ *B. R. Baker*, *Ciba Foundation Symposium, Chemistry and Biology of Purines*, S. 120, *J. and A. Churchill Ltd.*, London 1957.

⁸⁾ *W. Pfeiderer*, *M. Shanshal* und *K. Eistetter*, *Chem. Ber.* **105**, 1497 (1972).

Verbindungen stets „*trans*“-1-N₃/2-OAc-Produkte liefern, legt die Annahme nahe, daß bei der Reaktion eine Acetoxoniumzwischenstufe 4⁹⁾ durchlaufen wird, die durch Azid „*trans*“ geöffnet wird, wie es durch die Folge 2 → 3 → 4 → 6 → 5 angedeutet wird. Bei der Reaktion der „*cis*“-1-OAc/2-OAc-Verbindungen wie Tetra-*O*-acetyl- α -D-xylopyranose oder Tetra-*O*-acetyl- β -D-arabinopyranose ist eine primäre Anomerisierung durch den Katalysator BF₃ oder SnCl₄ zur „*trans*“-Verbindung möglich, die dann, wie oben beschrieben, weiterreagiert. Anderenfalls müßte eine

O-Acetyl-D-glycosylazide 1 s. Tab. 1



direkte nucleophile Substitution am C-1 unter Inversion erfolgen. Die Ausbeuten an Glycosylaziden sind bei der Umsetzung der „*cis*“-Verbindungen auch geringer als bei der „*trans*“-Form. Bei der Gewinnung von Glycosylaziden aus Glycosylhalogeniden mit Natriumazid nach *Bertho*¹⁰⁾ erhält man ebenfalls in der Regel eine „*trans*“-1-N₃/2-OAc-Verbindung¹¹⁻¹³⁾. Nur in einem Fall konnte aus 3,4,6-Tri-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosylchlorid mit Natriumazid ein 3,4,6-Tri-*O*-acetyl- α -glucopyranosylazid und damit die „*cis*“-1-N₃/2-OAc-Komponente dargestellt werden¹⁴⁾.

exo-Anomerer Effekt und Circular dichroismus von Glycosylaziden

Anomerer und *exo*-anomerer Effekt, die von *Lemieux*^{15,16)} eingeführt wurden, beschreiben die Bevorzugung bestimmter Konfigurationen und Konformationen des Substituenten am anomeren C-1 von Pyranosen oder verwandten Tetrahydropyran- und Dioxan-Derivaten. Die Ursache für beide Effekte ist gleich. Sie ist durch die jüngst von *Wolfe*¹⁷⁾ am Fluormethanol und von *Jeffrey*¹⁸⁾ am Formaldehydhydrat

⁹⁾ H. Paulsen, *Advan. Carbohyd. Chem.* **26**, 127 (1971).

¹⁰⁾ A. Bertho und H. Nüssel, *Ber. Deut. Chem. Ges.* **63**, 836 (1930).

¹¹⁾ W. Pfeleiderer und E. Bühler, *Chem. Ber.* **99**, 3022 (1966).

¹²⁾ R. E. Harmon, R. A. Earl und S. K. Gupta, *J. Org. Chem.* **36**, 2553 (1971).

¹³⁾ D. Dunstan und L. Hough, *Carbohyd. Res.* **23**, 17 (1972).

¹⁴⁾ A. Bertho und D. Aures, *Liebigs Ann. Chem.* **592**, 54 (1955).

¹⁵⁾ R. U. Lemieux, *Molecular Rearrangements*, Herausgeber: P. de Mayo, S. 351, Interscience Publishers, New York 1963; *Pure Appl. Chem.* **25**, 527 (1971).

¹⁶⁾ R. U. Lemieux, A. A. Pavia, J. C. Martin und K. A. Watanabe, *Can. J. Chem.* **47**, 4427 (1969).

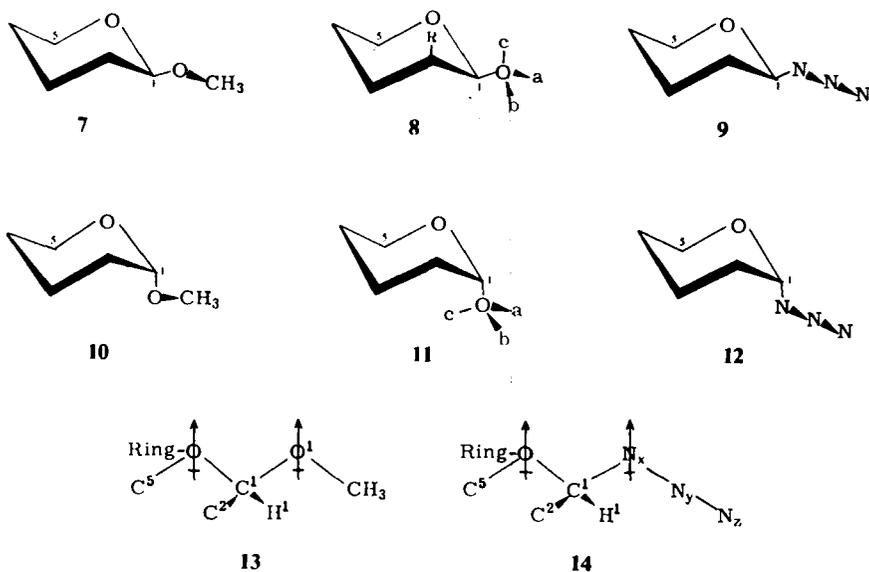
¹⁷⁾ S. Wolfe, A. Rauk, L. M. Tel und I. G. Csizmadia, *J. Chem. Soc.* **B 1971**, 136.

¹⁸⁾ G. A. Jeffrey, J. A. Pople und L. Radom, *Carbohyd. Res.* **25**, 117 (1972).

durchgeführten ab initio-Rechnungen besser verständlich geworden. Danach ist von den zur Berechnung aller Konformationen zu berücksichtigenden Potentialfunktionen der Term der Dipol-Dipol-Wechselwirkung der polaren Bindungen von größtem Einfluß. Einer gegenseitigen Wechselwirkung von freien Elektronenpaaren (Kaninchenhöhren-Effekt nach *Elie19*) wird keine physikalische Bedeutung zugemessen.

Führt man beim Fluormethanol oder Formaldehydhydrat eine Drehung um die C–O-Bindung durch, so findet man in beiden Fällen das weitaus größte Maximum der Energie bei einer anti-periplanaren Konformation (180°). Auch die syn-periplanare Konformation (0°) weist ein Maximum der Energie auf. Das Minimum liegt bei einer *gauche*-Konformation, die bei einem Torsionswinkel von etwa 60° liegt. Überträgt man diese Ergebnisse auf das anomere C-1 von Pyranosen wie **7** und **10**, so sind die Bindungen C5–Ring-O und C1–OCH₃ zu betrachten, wobei die Drehung um die Bindung Ring-O–C1 geführt wird. Es ist zu erkennen, daß in der β -Form **7** die Bindung C5–Ring-O zu C1–OCH₃ eine ungünstige anti-periplanare Konformation (180°) einnimmt. In der α -Form **10** weisen die gleichen Bindungen eine *gauche*-Konformation (60°) auf, die dem Energieminimum entspricht, was mit der stets beobachteten Bevorzugung der α -Form übereinstimmt.

Ganz entsprechende Überlegungen kann man für den *exo*-anomeren Effekt anstellen, der über die bevorzugte Konformation der OCH₃-Gruppe in einem Methylglycosid wie **7** und **10** eine Aussage macht. Man muß jetzt die Bindungen Ring-O–C1 und O1–CH₃ betrachten und die Drehung um die Bindung C1–O1 vollführen.



Bei dem Methyl- β -glycosid **7** könnte die CH₃-Gruppe die in Formel **8** wiedergegebenen drei gestaffelten Konformationen a, b und c einnehmen. In der Form b stehen die Bindungen Ring-O–C1 und O1–CH₃ in einer anti-periplanaren Kon-

¹⁹ R. O. Hutchins, L. D. Kopp und E. L. Eliel, J. Amer. Chem. Soc. **90**, 7174 (1968).

formation (180°), die nach Jeffrey¹⁸⁾ das größte Maximum aufweist und daher sehr ungünstig ist. In der Form c ist eine sterische Wechselwirkung mit dem in *syn*-1,3-diaxialer Anordnung befindlichen Substituenten R zu erwarten. Am günstigsten dürfte ohne Zweifel die Form a sein, da hier auch zwischen den Bindungen Ring-O—C1 und O1—CH₃ eine *gauche*-Konformation (60°) mit einem Energieminimum eingenommen wird. Durch den *exo*-anomeren Effekt sollte also die in **7** bereits gezeichnete Konformation beträchtlich bevorzugt im Gleichgewicht vorliegen.

Für das Methyl- α -glycosid **10** kann die CH₃-Gruppe entsprechend die gestaffelten Konformationen a, b, c in **11** einnehmen. In Form b tritt wieder die äußerst ungünstige anti-periplanare Anordnung (180°) der Bindungen Ring-O—C1 zu O1—CH₃ ein. Bei der Form c müßte der Substituent in den Pyranosering hereinragen. Diese Form ist aus sterischen Gründen äußerst benachteiligt. Die erheblich bevorzugte Form ist somit a, in der Bindungen Ring-O—C1 und O1—CH₃ *gauche* (60°) zueinander angeordnet sind. Damit ergibt sich, daß die in **10** gezeichnete Konformation in hohen Anteilen vorliegen sollte. Röntgenstrukturanalysen haben ergeben¹⁸⁾, daß im Kristall bei Verbindungen vom Typ **7** und **10** in der Tat eine Anordnung gefunden wird, die den Konformationen **7** bzw. **10** entspricht. Durch die Bestimmung von ¹H-¹³C-Kopplungskonstanten ließ sich ferner zeigen, daß auch in Lösung, gemäß der Forderung des *exo*-anomeren Effektes, die Konformationen **7** und **10** vorherrschend sind²⁰⁾.

Völlig analoge Überlegungen, wie sie hier für die Methyl-glycoside **7** und **10** abgeleitet wurden, lassen sich auch bei den Glycosylaziden **9** und **12** durchführen, vorausgesetzt, die Dipolverhältnisse sind bei den Aziden ähnlich wie bei den Glycosiden. Von den drei möglichen gestaffelten Konformationen, die völlig den in **8** und **11** wiedergegebenen Formen a, b und c entsprechen, ergibt sich, wenn man die oben angegebenen Überlegungen nachvollzieht, daß auch hier die in Formel **9** und **12** bereits gezeichneten Konformationen, die der Stellung a in **8** und **11** entsprechen, die durch einen *exo*-anomeren Effekt geforderten stark bevorzugten Konformationen sein müßten. Einzig bei der Form c von **8** könnte die sterische Wechselwirkung des Substituenten R mit einer linearen Azidogruppe nicht so ins Gewicht fallen. Die Stellung a von **8** sollte aber trotzdem die Form niedrigster Energie darstellen.

In Formel **13** ist ein Schnitt entlang der Ebene der Atome C5—Ring-O—C1—O1—CH₃ in der extrem ungünstigen anti-periplanaren Konformation b von **8** gelegt worden. Eine entsprechende Zeichnung läßt sich auch von der Form b von **11** herstellen. In **13** sind die Richtungen der die Ungunst dieser Konformation bestimmenden Dipole, die sich aus Vektoradditionen ergeben, eingezeichnet. Die Parallelität der Dipole zeigt bereits, daß eine sehr ungünstige Anordnung vorliegt. Aus **13** ist zu ersehen, daß von den partiellen Dipolen C1—O1 und O1—CH₃ beide zum O-1 gerichtet sind.

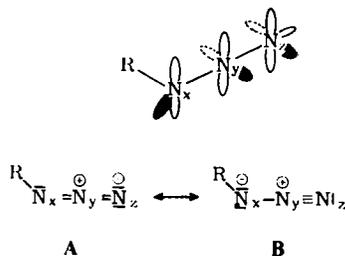
Einen entsprechenden Schnitt kann man bei den Glycosylaziden entlang der Ebene der Atome C5—Ring-O—C1—N_x—N_z wiederum in der extrem ungünstigen anti-periplanaren Konformation b von **8** zeichnen. Es ergibt sich dann die Formel **14**.

²⁰⁾ R. U. Lemieux, Edmonton, danken wir für die persönliche Mitteilung.

Die in **14** wiedergegebene Konformation ist aber nur dann äußerst ungünstig, wenn der durch N_x gelegte Dipol wirklich in der in **14** wiedergegebenen Weise gerichtet ist. Das Auftreten eines *exo*-anomeren Effektes hängt also davon ab, ob, wie bei **13**, auch in **14** die Richtungen der partiellen Dipole $C1-N_x$ und N_x-N_z beide auf N_x weisen.

Untersuchungen über die ${}^4C_1 \rightleftharpoons {}^1C_4$ -Konformerengleichgewichte von Glycosylaziden zur Abschätzung des einfachen anomeren Effektes der Azidogruppe haben ergeben²¹⁾, daß ein anomerer Effekt der Azidogruppe wirksam ist, der etwa dem einer *O*-Acetylgruppe entspricht. Dieser Befund ist aufgrund des Vergleichsmaterials so zu deuten²¹⁾, daß entlang der Bindung $C1-N_x$ in **14** ein Dipol besteht, der nach N_x gerichtet ist.

Roberts²¹⁾ gibt im Rahmen einer theoretischen Berechnung der Azidogruppe hierfür die mesomeren Formen **A** und **B** an. In **B** weist N_x eine negative Teilladung auf, die einen Dipol in Richtung N_x induzieren sollte. Salathiel und Curl²²⁾ haben durch Mikrowellenspektroskopie für das Methylazid Daten über die Größe und Richtung der Dipolmomente gewonnen. Hieraus geht hervor, daß sowohl der $C-N_x$ - (2.37 D)



wie auch der N_x-N_z -Bindungsdipol nach N_x gerichtet ist, woraus folgt, daß die kanonische Formel **B** stärker am Resonanzhybrid beteiligt ist als Form **A**. Diese Befunde zeigen, daß der in Formel **14** durch N_x gelegte Dipol, der eine Vektoraddition der Teildipole darstellt, in seiner Richtung zutreffend eingezeichnet ist. Daraus folgt, daß bei Glycosylaziden der *exo*-anomere Effekt wirksam sein sollte, der die Konformationen **9** und **12** stark bevorzugen würde.

Der Nachweis des *exo*-anomeren Effektes sollte mit Hilfe des Circular dichroismus möglich sein. Die Azidogruppe zeigt einen schwachen langwelligen Chromophor (280–290 nm), der bei asymmetrischer Umgebung Cotton-Effekte aufweisen kann. Djerassi, Moscovitz, Ponsold und Steiner²³⁾ geben hierfür eine Azid-Oktanten-Regel an, die bei Azido-Steroiden²³⁾ und Azido-Zuckern^{24,25)} Anwendung gefunden hat. Die Schwierigkeiten bei der Anwendung der Regel liegen jedoch darin, daß die Konformation der Azidogruppe im allgemeinen nicht bekannt ist. Da unterschiedliche Konformationen der Azidogruppe unterschiedliche Cotton-Effekte liefern, sind die Aussagemöglichkeiten oft stark begrenzt. Bei den Glycosylaziden sollen nun infolge

21) J. D. Roberts, Chem. Ber. **94**, 273 (1961).

22) W. M. Salathiel und R. F. Curl, J. Chem. Phys. **44**, 1288 (1966).

23) C. Djerassi, A. Moscovitz, K. Ponsold und G. Steiner, J. Amer. Chem. Soc. **89**, 347 (1967).

24) H. Paulsen, Chem. Ber. **101**, 1571 (1968).

25) T. Sticzay, P. Šipoš und Š. Bauer, Carbohydr. Res. **10**, 469 (1969).

der Wirkung des *exo*-anomeren Effektes bestimmte bekannte Konformationen (**9** und **12**) stark bevorzugt sein. Diese Substanzklasse erscheint damit zur Auswertung der Messungen des Circular dichroismus besonders geeignet.

Die Anwendung der Azid-Oktanten-Regel^{23,24}) gestaltet sich in der Weise, daß man in Richtung der Achse der linearen Azidgruppe auf N_z blickt und die N_x-C1 -Bindung nach unten richtet. Die Azidgruppe wird dann senkrecht in den Mittelpunkt einer Oktantenprojektion gesetzt. Der Pyranosering steht dann in den hinteren Oktanten. Aus der Projektion der hinteren Oktanten, wie sie in Abb. 1 und 2 wieder gegeben ist, ist dann das aus der Regel ableitbare Vorzeichen des Cotton-Effektes abzulesen.

Auf Abb. 1 (links) ist die Anwendung der Regel auf die bevorzugte Konformation **12** eines α -D-Glycosylazids wiedergegeben. Neben der Sesselform steht jeweils eine Projektion der gleichen Formel, bei der man auf die Bindung N_x-C1 blickt. Es ist zu

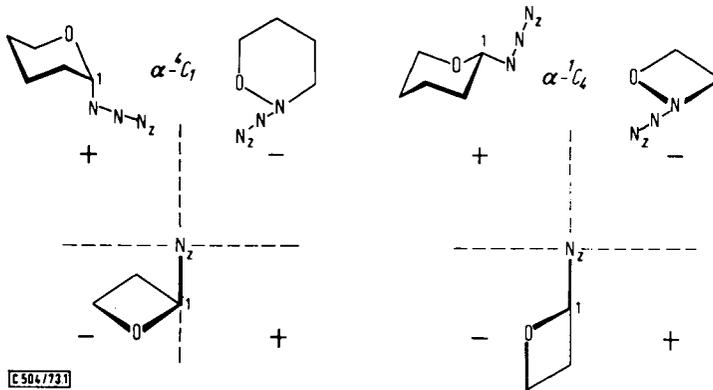


Abb. 1. Anwendung der Azid-Oktanten-Regel auf das bevorzugte Konformere des α -Glycosylazids **12**. Links 4C_1 -Sesselform, rechts 1C_4 -Sesselform

erkennen, daß stets die Azidgruppe durch den *exo*-anomeren Effekt zum Ring-O hin verdreht ist. Der Pyranosering liegt dann im Oktantenkreuz in einem negativen Sektor, so daß für Konformation **12** ein negativer Cotton-Effekt zu erwarten ist.

Es liegen zwar alle α -D-Hexosylazide **1c-f** in der 4C_1 -Konformation vor, α -D-Arabinosylazid **1a** bevorzugt aber die 1C_4 -Konformation³⁾ und beim α -D-Lyxosylazid **1b** findet man 4C_1 - und 1C_4 -Konformationen zu etwa gleichen Anteilen im Gleichgewicht vor³⁾ (s. Tab. der NMR-Daten). Auf Abb. 1 (rechts) wurde daher die gleiche Ableitung nochmals mit der 1C_4 -Konformation des α -D-Glycosylazids mit äquatorialer Azidogruppe durchgeführt. Es ergibt sich hierbei, daß ebenfalls ein negativer Cotton-Effekt zu erwarten ist. Demnach sollten α -D-Glycosylazide, gleichgültig, ob sie in der 4C_1 - oder 1C_4 -Form vorliegen, negative Cotton-Effekte liefern, wenn ein *exo*-anomereffekt wirksam ist.

Abb. 2 (links) zeigt die entsprechende Ableitung für die β -D-Glycosylazide in der 4C_1 -Konformation, wobei das bevorzugte Konformere **9** untersucht wird. Der Pyranosering ist in einem positiven Oktanten zu finden, woraus folgt, daß ein positiver Cotton-Effekt erwartet wird. Die Ableitung bei der 1C_4 -Konformation des β -D-

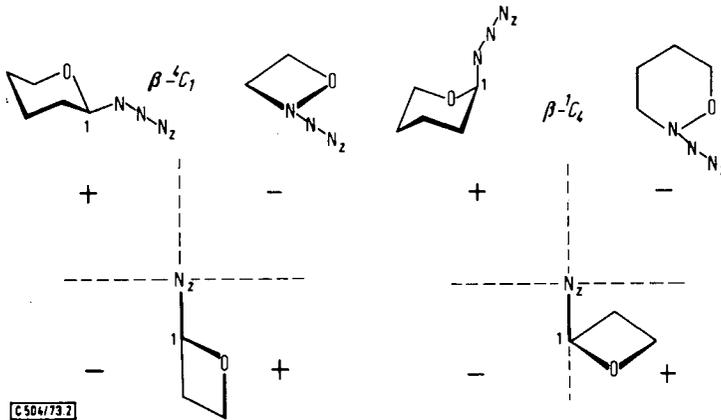


Abb. 2. Anwendung der Azid-Oktanten-Regel auf das bevorzugte Konformere des β -Glycosylazids **9**. Links 4C_1 -Sesselform, rechts 1C_4 -Sesselform

Glycosylazids führt, wie Abb. 2 (rechts) zeigt, ebenfalls zu einem positiven Cotton-Effekt. Bei β -D-Glycosylaziden sollten somit bei Wirksamkeit eines *exo*-anomeren Effektes generell positive Effekte beobachtet werden.

Tab. 2. Circulardichroismus (CD) von *O*-Acetyl-D-glycopyranosylaziden

Substanz	Molekulare Elliptizität in Dioxan	Substanz	Molekulare Elliptizität in Dioxan
α -D-Glycosylazide: (nach der Okt.-Regel negativer Cotton-Effekt)		β -D-Glycosylazide: (nach der Okt.-Regel positiver Cotton-Effekt)	
α -D- <i>arabino</i> 1a	$[\Theta]_{269}^{\circ}$: -803°	β -D- <i>xylo</i> 1g	$[\Theta]_{269}^{\circ}$: $+477^{\circ}$
α -D- <i>lyxo</i> 1b	$[\Theta]_{270}^{\circ}$: -1168°	β -D- <i>ribo</i> 1h	$[\Theta]_{270}^{\circ}$: $+417^{\circ}$
α -D- <i>gluco</i> ²⁴⁾	$[\Theta]_{266}^{\circ}$: -1485°	β -D- <i>gluco</i> ²⁴⁾ 1i	$[\Theta]_{271}^{\circ}$: $+1138^{\circ}$
α -D- <i>manno</i> 1c	$[\Theta]_{268}^{\circ}$: -1496°	β -D- <i>galacto</i> 1h	$[\Theta]_{270}^{\circ}$: $+619^{\circ}$
α -D- <i>altro</i> 1d	$[\Theta]_{272}^{\circ}$: -998°	β -D- <i>allo</i> 1l	$[\Theta]_{270}^{\circ}$: $+240^{\circ}$
α -D- <i>talo</i> 1e	$[\Theta]_{270}^{\circ}$: -1344°		
α -D- <i>ido</i> 1f	$[\Theta]_{270}^{\circ}$: -979°		

Die Tab. 2 gibt die Ergebnisse der CD-Messungen der dargestellten Glycosylazide wieder. Die Voraussagen der Azid-Oktantenregel werden ausnahmslos erfüllt. Dies ist als Indiz dafür anzusehen, daß bei Glycosylaziden ein *exo*-anomerer Effekt wirksam ist, der die diskutierten Konformationen **9** und **12** erheblich bevorzugt. Eine Röntgenstrukturanalyse eines Glycosylazids, die zeigen soll, ob auch im Kristall die Form **9** bzw. **12** vorliegt, wurde am Tri-*O*-acetyl- α -D-arabinopyranosylazid (**1a**) ausgeführt²⁶⁾. Es wurde eine eindeutige Auslenkung der Azidgruppe von der Diagonale des Pyranoserings zum Ringsauerstoff hin gefunden. Dies stimmt sehr gut mit den hier entwickelten Überlegungen überein.

Z. Györgydeák dankt dem Deutschen Akademischen Austauschdienst für die Gewährung eines Forschungsstipendiums.

²⁶⁾ P. Luger und H. Paulsen, Chem. Ber. **107**, 1579 (1974), nachstehend.

Experimenteller Teil

Alle Reaktionen wurden dünn-schichtchromatographisch an Kieselgel MN oder Kieselgel GF₂₅₄ verfolgt. Laufmittel: Benzol/Äthanol (3:2, 3:1, 6:1 und 9:1); Benzol/Aceton (2:3 und 2:1); Chloroform. Anfärbung: 2% *N,N'*-Dimethyl-*p*-phenylendiamin in 20proz. Schwefelsäure; Anilin/Diphenylamin (je 4%) in äthanolischer Phosphorsäure; Jod. — NMR: Varian HA 100 und T 60, Spinentkopplung im „frequency sweep“. Circular-dichroismus: Dichrograph Roussel-Jouan in 1-cm-Küvetten. IR: Perkin-Elmer 137, KBr-Preßling oder Film.

Tab. 3. Chemische Verschiebungen (δ -Werte in ppm) und Kopplungskonstanten (Hz) aus den NMR-Spektren der *O*-Acetyl-*D*-glycopyranosylazide. Innerer Standard TMS (60 und 100 MHz). Lösungsmittel CDCl₃

Substanz	1-H	2-H	3-H	4-H	5-H	5'-H	6-H	OAc
1a	4.50 d	4.9 m	5.2 m	5.26 sx	4.08 q	3.75 q	—	2.00; 2.07; 2.13
1b	5.18 d	5.06 q	5.28 q	5.06 o	4.00 q	3.81 q	—	2.01; 2.04; 2.07
1c	5.36 d	5.0 m		5.3 m	3.9 m		4.4 m	1.95; 2.02; 2.07; 2.13
1d	5.24 m	4.82 q	5.0 m	5.3 m	4.0 m		4.5 m	2.00; 2.07; 2.10; 2.11
1e	5.24 d	4.91 o	5.16 t	5.27 m	4.0 m		4.5 m	1.95; 2.02; 2.09; 2.10
1f	5.28 d	4.67 o	4.99 sx	4.86 o	4.46 o		{ 4.30 q 4.12 q	2.06; 2.08; 2.10
1g	4.60 d	4.82 t	5.16 t	4.94 sx	4.16 q	3.40 q	—	2.00; 2.03
1h	5.12 d	4.88 q	5.53 t	5.14 sp	4.13 q	3.82 q	—	2.06; 2.10
1i	4.96 d	4.78 q	5.63 t		3.9 m		4.4 m	1.99; 2.04; 2.07; 2.15

Substanz	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{4,5'}$	$J_{5,5'}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$
1a	8.0		2.6	2.6	1.7	-13.1	—	—	—
1b	4.3	3.1	7.8	4.4	7.2	-12.0	—	—	—
1c	1.7					—			
1d	1.7	3.5				—			
1e	1.8	3.8	3.8			—			$J_{2,4}: 1.0$
1f	2.7	4.0	4.0	2.2			6.8	5.5	11.7 $J_{2,4}: 0.8$
1g	8.0	8.5	8.5	5.0	9.1	-11.8	—	—	—
1h	6.4	3.0	3.0	4.4	7.3	-12.0	—	—	—
1i	9.0	2.7	2.7			—			

Tri-O-acetyl- β -D-xylopyranosylazid (1g)

a) Aus *Tri-O-acetyl- β -D-xylopyranosylbromid*²⁷⁾ mit Natriumazid: Zur Lösung von 16.95 g (50 mmol) des Bromids in 150 ml trockenem DMF werden 10 g Natriumazid gegeben. Die erhaltene Suspension wird unter Feuchtigkeitsausschluß 30 min bei 90°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird auf 500 ml Eiswasser gegossen, 2 h gerührt, die Kristalle werden abgesaugt und gründlich mit Wasser gewaschen. Umkristallisation aus Methanol unter Zusatz von Wasser ergab 9.0 g (60%), Schmp. 85–86°C. $[\alpha]_D^{25} = -88.2^\circ$ ($c = 2$ in CHCl₃) (Lit.²⁸⁾ Schmp. 87.5°C; $[\alpha]_D^{25} = -79.3^\circ$, $c = 1$ in CHCl₃).

²⁷⁾ B. Helferich und W. Ost, Chem. Ber. **95**, 2616 (1962).

²⁸⁾ A. Bertho und M. Beutler, Liebigs Ann. Chem. **562**, 229 (1949).

b) Aus *Tetra-O-acetyl-β-D-xylopyranose*²⁹⁾ mit *Trimethylsilylazid*³⁰⁾. Zu 6.36 g (20 mmol) des Tetraacetats und 3 ml Trimethylsilylazid in 180 ml trockenem CH₂Cl₂ werden 2 ml SnCl₄ gegeben. Nach 90 min Aufbewahren bei Raumtemp. wird zweimal mit je 100 ml Wasser gewaschen, mit NaHCO₃-Lösung entsäuert und erneut mit Wasser ausgeschüttelt. Nach Trocknen über CaCl₂ wird eingedampft. Der kristalline Rückstand wiegt 5.8 g (96%), Schmp. 86°C (Methanol). $[\alpha]_D^{25} = -87.5^\circ$ ($c = 2$ in CHCl₃).

c) Aus *Tetra-O-acetyl-α-D-xylopyranose*³¹⁾ mit *Trimethylsilylazid*: Wie unter b) wird aus 0.32 g (1 mmol) Tetraacetat nach Umkristallisieren 0.1 g **1g** (33%) erhalten.

Tri-O-acetyl-α-D-arabinopyranosylazid (1a)

a) Aus *Tri-O-acetyl-β-D-arabinopyranosylbromid*³²⁾ mit *Natriumazid*: Verfahren wie bei **1g**. Umkristallisation aus Methanol, Ausb. 69%, Schmp. 88–89°C, $[\alpha]_D^{20} = +16.6^\circ$ ($c = 2$ in CHCl₃) (Lit.²⁸⁾ — Wert für *Tri-O-acetyl-α-L-arabinosylazid*: Schmp. 88–89°C; $[\alpha]_D^{20} = -11^\circ$, CHCl₃).

C₁₁H₁₅N₃O₇ (301.2) Ber. C 43.83 H 5.02 N 13.96 Gef. C 43.83 H 4.93 N 13.92

b) Aus *Tetra-O-acetyl-β-D-arabinopyranose*³³⁾ mit *Trimethylsilylazid*: Verfahren wie bei **1g**. Ausb. 90%.

c) Aus *Tetra-O-acetyl-α-D-arabinopyranose*³³⁾ mit *Trimethylsilylazid*: Verfahren wie bei **1g**. Ausb. 95%.

Tri-O-acetyl-β-D-ribofuranosylazid (1h): Aus *Tetra-O-acetyl-β-D-ribofuranose*³⁴⁾ mit Trimethylsilylazid wie bei **1g**, jedoch werden anstelle von 2 ml SnCl₄ 5 ml BF₃-Ätherat zugefügt. Der Ansatz wird 2 Tage bei Raumtemp. stehengelassen und dann wie üblich aufgearbeitet. Ausb. 95% hellgelber Sirup, $[\alpha]_D^{25} = -135^\circ$ ($c = 1$ in Dioxan). — IR: 2122 cm⁻¹ (Azid).

C₁₁H₁₅N₃O₇ (301.2) Ber. C 43.83 H 5.02 N 13.96 Gef. C 44.02 H 4.90 N 13.86

Tri-O-acetyl-α-D-lyxopyranosylazid (1b): Aus *Tetra-O-acetyl-α-D-lyxopyranose*³⁵⁾ mit Trimethylsilylazid wie bei **1g**. Ausb. 97% Sirup, $[\alpha]_D^{20} = +51.6^\circ$ ($c = 2$ in CHCl₃).

C₁₁H₁₅N₃O₇ (301.2) Ber. C 43.83 H 5.02 N 13.96 Gef. C 43.86 H 5.05 N 13.14

Die Darstellung aller *Hexopyranosylazide* wird wie folgt durchgeführt: Die Lösung von 0.78 g (2 mmol) Hexose-pentaacetat in 18 ml absol. CH₂Cl₂ wird mit 0.26 ml Trimethylsilylazid und 0.2 ml SnCl₄ 6 h bei Raumtemp. stehengelassen. Danach wird zweimal mit je 10 ml Wasser gewaschen, mit NaHCO₃-Lösung entsäuert und erneut mit Wasser ausgeschüttelt. Nach Trocknen über CaCl₂ wird eingedampft.

*Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosylazid (1i)*¹⁰⁾: Aus α- und β-D-Glucopyranose-pentaacetat; Ausb. 77%.

*Tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosylazid (1k)*¹¹⁾: Aus Penta-O-acetyl-β-D-galactopyranose³⁶⁾; Ausb. 75%.

²⁹⁾ R. U. Lemieux und J. Howard, Can. J. Chem. **41**, 308 (1963).

³⁰⁾ L. Birkofer und P. Wegner, Org. Syn. **50**, 107 (1970).

³¹⁾ P. L. Durette und D. Horton, J. Org. Chem. **36**, 2658 (1971).

³²⁾ M. Bárczai-Martos und F. Körosy, Nature (London) **165**, 369 (1950).

³³⁾ J. Kuzmann und L. Vargha, Rev. Chim., Acad. Rep. Populaire Roumaine **7**, 1025 (1962) [C. A. **61**, 5737 h (1964)].

³⁴⁾ H. Zinner, Chem. Ber. **83**, 153 (1950).

³⁵⁾ K. Reyle und T. Reichstein, Helv. Chim. Acta **35**, 98 (1952).

³⁶⁾ W. Koenigs und E. Knorr, Ber. Deut. Chem. Ges. **34**, 976 (1901).

Tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranosylazid (1c): Aus Penta-O-acetyl- β -D-mannopyranose³⁷⁾; Ausb. 98% Sirup, $[\alpha]_D^{25} = +91.0^\circ$ ($c = 1$ in Dioxan).

$C_{14}H_{19}N_3O_9$ (373.3) Ber. C 45.05 H 5.13 N 11.25 Gef. C 44.78 H 5.05 N 11.37

Tetra-O-acetyl- β -D-allopyranosylazid (11): Aus Penta-O-acetyl- β -D-allopyranose³⁸⁾; Ausb. 95% Sirup, $[\alpha]_D^{25} = +6.3^\circ$ ($c = 1$ in Dioxan).

$C_{14}H_{19}N_3O_9$ (373.3) Ber. C 45.05 H 5.13 N 11.25 Gef. C 44.83 H 5.11 N 11.03

Tetra-O-acetyl- α -D-altropyranosylazid (1d): Aus Penta-O-acetyl- α -D-altropyranose; Ausb. 98% Sirup, $[\alpha]_D^{25} = -42.5^\circ$ ($c = 1$ in Dioxan).

$C_{14}H_{19}N_3O_9$ (373.3) Ber. C 45.05 H 5.13 N 11.25 Gef. C 44.97 H 5.08 N 10.95

Tetra-O-acetyl- α -D-talopyranosylazid (1e): Aus Penta-O-acetyl- α -D-talopyranose³⁹⁾; Ausb. 95% Sirup, $[\alpha]_D^{25} = +118.5^\circ$ ($c = 1$ in Dioxan).

$C_{14}H_{19}N_3O_9$ (373.3) Ber. C 45.05 H 5.13 N 11.25 Gef. C 45.17 H 5.23 N 11.36

Tetra-O-acetyl- α -D-idopyranosylazid (1f): Aus Penta-O-acetyl- α -D-idopyranose⁴⁰⁾; Ausb. 89% Sirup, $[\alpha]_D^{25} = +106.8^\circ$ ($c = 1$ in Dioxan).

$C_{14}H_{19}N_3O_9$ (373.3) Ber. C 45.05 H 5.13 N 11.25 Gef. C 45.10 H 5.07 N 11.16

³⁷⁾ J. K. Dale, J. Amer. Chem. Soc. **37**, 2745 (1915).

³⁸⁾ R. U. Lemieux und C. Brice, Can. J. Chem. **34**, 1006 (1956).

³⁹⁾ H. Paulsen, F. Garrido-Espinosa und W.-P. Trautwein, Chem. Ber. **101**, 186 (1968).

⁴⁰⁾ H. Paulsen, W.-P. Trautwein, F. Garrido-Espinosa und K. Heyns, Chem. Ber. **100**, 2822 (1967).