

307. Zur Ermittlung der Konfiguration und Konformation von *N*-Glycosyl-3-carbamoyl-pyridinium-Ionen¹⁾. Eine Berichtigung zu [2]

von Robert Iff und Max Viscontini

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

Rämistrasse 76, CH-8001 Zürich

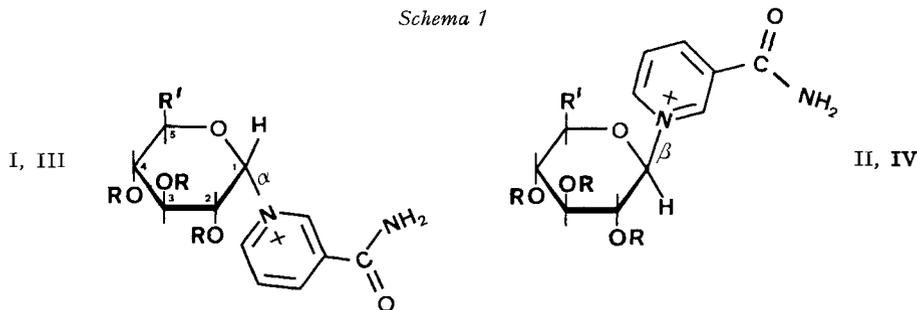
(24. IX. 76)

Determination and configuration of *N*-glycosyl-3-carbamoylpyridinium ions.

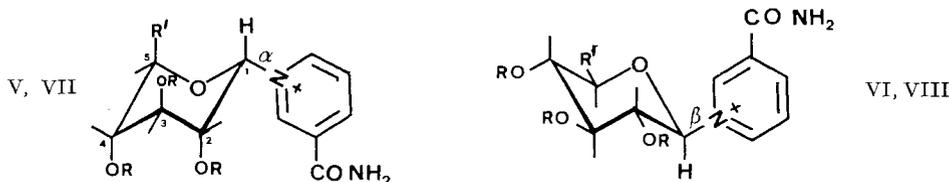
A correction. – *Summary.* The work reported twenty years ago by one of us (*M. V.*) [2] has been reproduced and enlarged. In our previous communication we describe how the kinetics of the periodic oxidation of an anomeric pair of nucleosides would allow to assume the configuration and the conformation of the sugar part of the molecule, but our hypothesis was not confirmed by the ¹H-NMR. spectroscopy. In the present work we show that our point of view was and is definitively exact, but that *N*- α - and *N*-(β -D-glucosyl)-3-carbamoyl-pyridinium-ion have been involuntary confounded in the former publication.

Während unserer Arbeit über die Synthese von *N*-Glycosyl-3-carbamoyl-pyridinium-Salzen, konnten wir zwei Anomerenpaare, nämlich das *N*- α - bzw. *N*-(β -Xyloyl)- (Ia bzw. IIa) sowie das *N*- α - bzw. *N*-(β -Glucosyl)-3-carbamoyl-pyridinium-Salz (IIIa bzw. IVa) synthetisieren, ohne eindeutig feststellen zu können, welches der beiden Anomere der α - und welches der β -Reihe angehört [1].

Schema 1



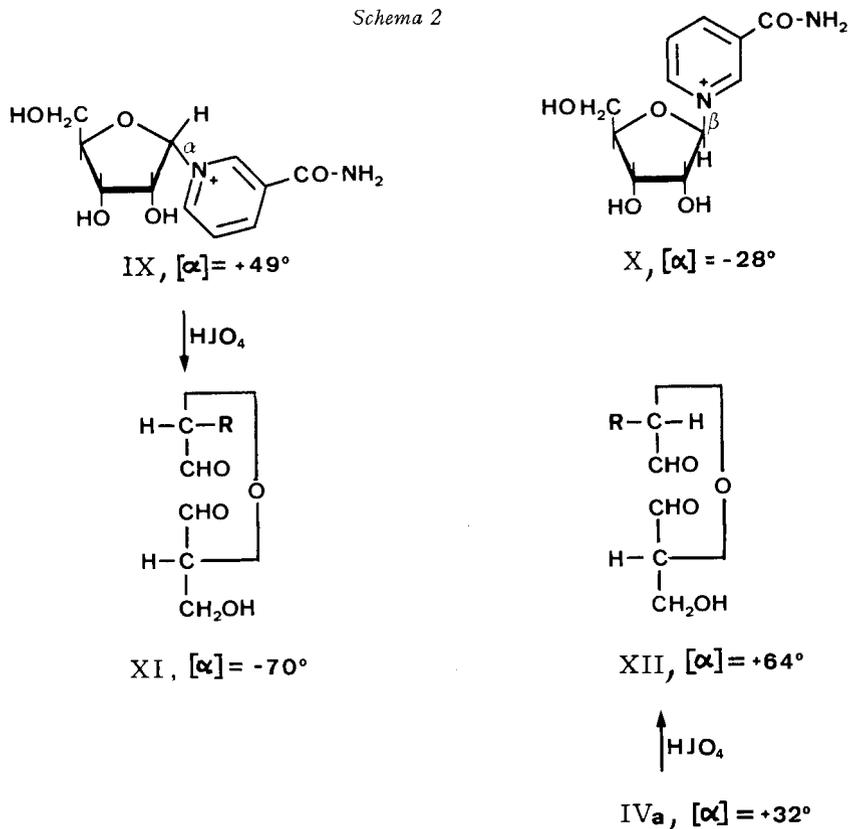
		R	R'			R	R'
Ia,	Va	H	H	IIIa,	VIIa	H	CH ₂ OH
b,	b	COCH ₃	H	b,	b	COCH ₃	CH ₂ O-COCH ₃
IIa,	VIa	H	H	IVa,	VIIIa	H	CH ₂ OH
b,	b	COCH ₃	H	b,	b	COCH ₃	CH ₂ O-COCH ₃



¹⁾ Teil der Dissertation von R. Iff, Universität Zürich, 1975.

Da damals die NMR.-Spektroskopie, die in bestimmten Fällen diese Zuordnung erleichtert, nicht zur Verfügung stand und die *Hudson'sche* Regel nicht mit Sicherheit angewendet werden konnte, versuchten wir, die von *Posternack* untersuchte Kinetik der Oxydation vicinaler OH-Gruppen von Cyclohexan-Derivaten mit Perjodsäuren [3] für die Lösung unseres Problems zu verwenden. Dies konnte nicht ohne Postulat durchgeführt werden, deshalb nahmen wir an, dass die voluminöse Nicotinamid-Molekel unserer Glycoside bevorzugt die äquatoriale Lage (V-VIII, *Schema 1*) einnehmen musste. Die Kinetik der Oxydationsverläufe entsprach tatsächlich den vorausgesagten Ergebnissen [2] und ermöglichte, zusammen mit der von uns entwickelten Methode zur Ermittlung der Ring-Struktur von Glycosiden [4] die Anomerie der verschiedenen, von uns synthetisierten Glycosiden, zu ermitteln. Insbesondere wurde dem *N*-(D-Ribofuranosyl)-3-carbamoyl-pyridinium-Salz, $[\alpha]_D^{20} = +49^\circ$ [5], die Struktur des β -Ribosides X zugeschrieben [2]. Ein Jahr später stellten *Todd et al.* das andere Anomere, $[\alpha]_D^{20} = -28^\circ$ [6], dar und nahmen aufgrund der *Hudson'schen* Regel an, dass ihr Ribosid die β -Struktur X aufweist, während unsere Verbindung der α -Reihe als IX zuzuordnen ist. Diese Annahme erwies sich als korrekt, da *Lemieux & Lown* [7] einige Jahre später mit Hilfe der $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie zeigen konnten, dass das *N*-(D-Glucosyl)-3-carbamoyl-pyridinium-Salz mit $[\alpha]_D^{20} = +45^\circ$

Schema 2



der α - und jenes mit $[\alpha]_D^{20} = +32^\circ$ der β -Reihe (IIIa bzw. IVa) angehören. In der Tat gehen das β -Glucosid IVa und das von uns synthetisierte Ribofuranosid nach der Perjodsäure-Oxydation in zwei verschiedene diastereomere Dialdehyde XI und XII über [2], so dass unser Ribofuranosid die Struktur des α -Anomeren IX besitzt (Schema 2). In unserer früheren Arbeit [2] ist sicher ein Fehler vorhanden, aber die dort aufgestellte Hypothese scheint richtig; wir haben uns deshalb entschlossen, um Klarheit in diese Angelegenheit zu bringen, die vor zwanzig Jahren ausgeführten Versuche zu wiederholen, mit Hilfe moderner, spektroskopischer Methoden zu ergänzen und die Schlussfolgerungen neu zu überdenken. Unser Ziel war, die Substanzen optimal rein, auch auf Kosten der Ausbeuten, herzustellen. Die neue Interpretation der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren bestätigt die in [1], [2], [7] und [8] veröffentlichten Ergebnisse mit Ausnahme der Bezeichnungen α - und β -Glucoside, welche bei der Diskussion der Ergebnisse in [2] verwechselt wurden. Alle übrigen Aussagen, eingeschlossen die theoretischen Überlegungen bezüglich der Konformation der Glycopyranoside, sind richtig. Sie können, insbesondere wenn spektrometrische Methoden nicht zum Ziel führen, verwendet werden.

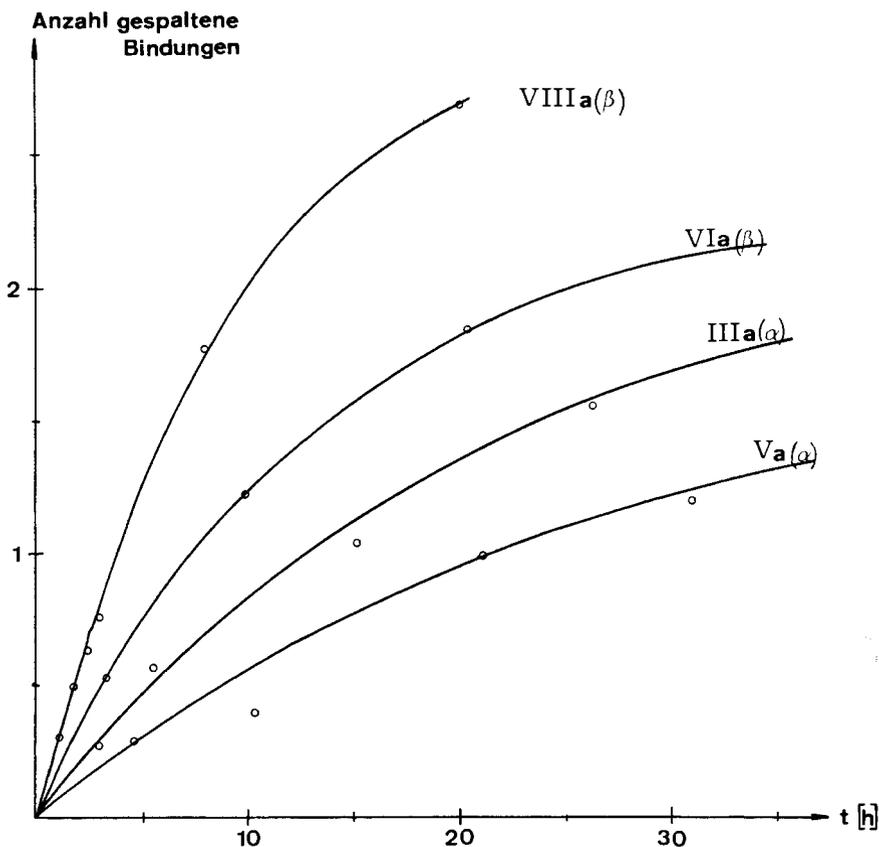
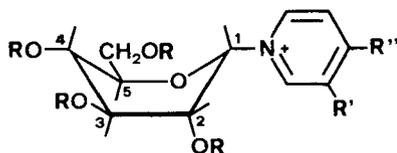


Fig. 1. *Perjodsäure-Oxydationskurven der verschiedenen Glycosiden (Va: α -D-Xylopyranosid, IIIa: α -D-Glucopyranosid, VIa: β -D-Xylopyranosid, VIIIa: β -D-Glucopyranosid).*

Ein Punkt verdient, hervorgehoben zu werden. Bei der Perjodsäure-Oxydation ist zu erwarten, falls das α -Glucosid IIIa überwiegend als Konformere VIIa vorliegt, dass es ebenso langsam wie das α -Xylosid Va umgesetzt wird. Tatsächlich wird IIIa langsamer oxydiert als das β -Glucosid VIIIa und das β -Xylosid VIa, jedoch bedeutend rascher als das α -Xylosid Va (Fig. 1).

Der Grund dieser Diskrepanz von der Theorie ist wahrscheinlich im Konformationsunterschied zwischen α -Xyloiden und α -Glucosiden zu suchen. Diese Annahme stützt sich auf eine Aussage von *Lemieux*, welcher in einem Vortrag erwähnte, dass das *N*-(Tetraacetyl- α -D-glucopyranosyl)-*p*-methylpyridinium-bromid im kristallinen Zustand als Wannenform XIII vorliegt (*Schema 3*) [8]. Die von ihm angegebenen Kopplungskonstanten der verschiedenen Protonen von XIII stimmen mit denjenigen an IIIb gefundenen Werten so gut überein [9] (Fig. 2, Tabelle 1), dass für IIIb in Lösung überwiegend eine Wannenkonformation (XIV) angenommen werden kann. Weniger leicht ist es, das Konformergleichgewicht beim entacetylierten α -Anomeren IIIa abzuschätzen. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum kann einzig $^3J_{\text{H-C}(1),\text{H-C}(2)} = 4 \text{ Hz}$ mit Sicherheit vermessen werden (Fig. 3).

Schema 3



	R	R'	R''
XIII	CO-CH ₃	H	CH ₃
XIV	CO-CH ₃	CONH ₂	H
XV	H	CONH ₂	H

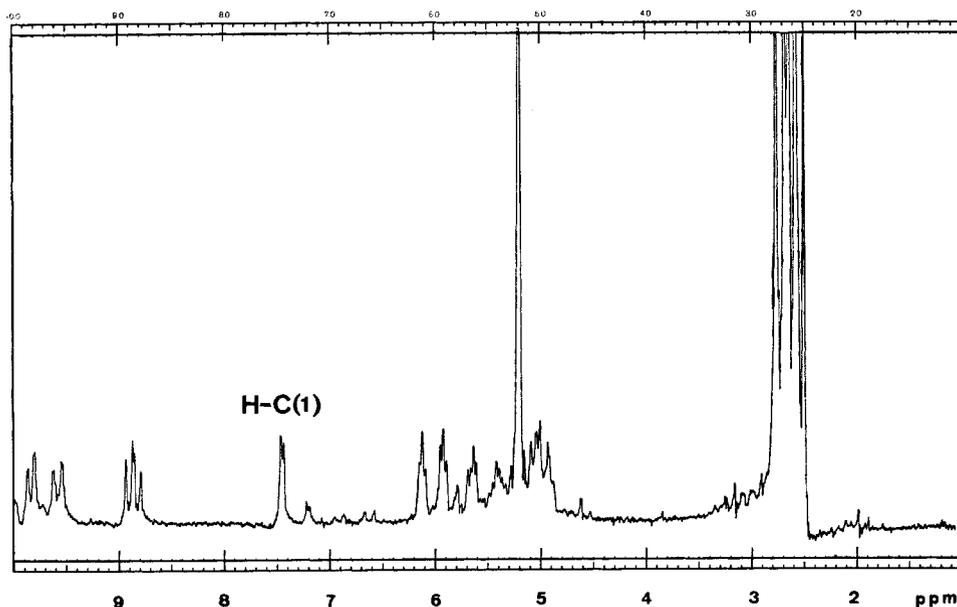

 Fig. 2. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Tetraacetyl- α -D-glucopyranosid (XIV)

Tabelle 1. Kopplungskonstanten (3J in Hz) der Verbindungen XIII, IIIb und IIIa

	H–C(1), H–C(2)	H–C(2), H–C(3)	H–C(3), H–C(4)	H–C(4), H–C(5)
XIII	2,8	3,1	3,2	5,7
IIIb	3	3	3	6
IIIa	4			

Eine Zuordnung der anderen Protonen ist nicht möglich. Da eine 4C_1 -Konformation (VIIa) für IIIa wegen dem grossen $J(1,2)$ -Wert von 4 Hz nicht in Frage kommt, nehmen wir an, dass IIIa ebenfalls bevorzugt in der Wannenform XV vorliegt, in welcher die Nicotinamid- und CH_2OH -Reste eine pseudo-äquatoriale, die anderen HO-Gruppen eine pseudoaxiale Lage einnehmen. Die Diäderwinkeln zwischen den HO-Gruppen betragen 110 – 120° und sind zur Ausbildung des cyclischen Perjodsäure-diesters und für die darauffolgende Oxydation nicht optimal, weshalb das α -Glucosid XV langsamer reagiert als das β -Glucosid VIIIa und das β -Xylosid VIa mit ihren äquatorial liegenden OH-Gruppen, jedoch rascher als das α -Xylosid Va mit seinen transaxialen OH-Resten.

Die wichtigsten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind in der Tabelle 2 zusammengefasst. Aus dieser Tabelle ist folgendes ersichtlich:

- 1) für die Anomere α - bzw. β -Xylosid Ia und IIa gilt die Hudson'sche Regel nicht;
- 2) sämtliche 1H -NMR.-Signale der axialen C(1)-Protonen der 4C_4 -Konformation (α -Anomere) gegenüber den ebenfalls axialen C(1)-Protonen der 4C_1 -Konformation (β -Anomere) sind nach tiefem Feld verschoben. Fig. 4 zeigt, dass für die $^{13}C(1)$ -Signale dieser Verbindung ein umgekehrtes Ergebnis bezüglich der chemischen Verschiebungen festzustellen ist.

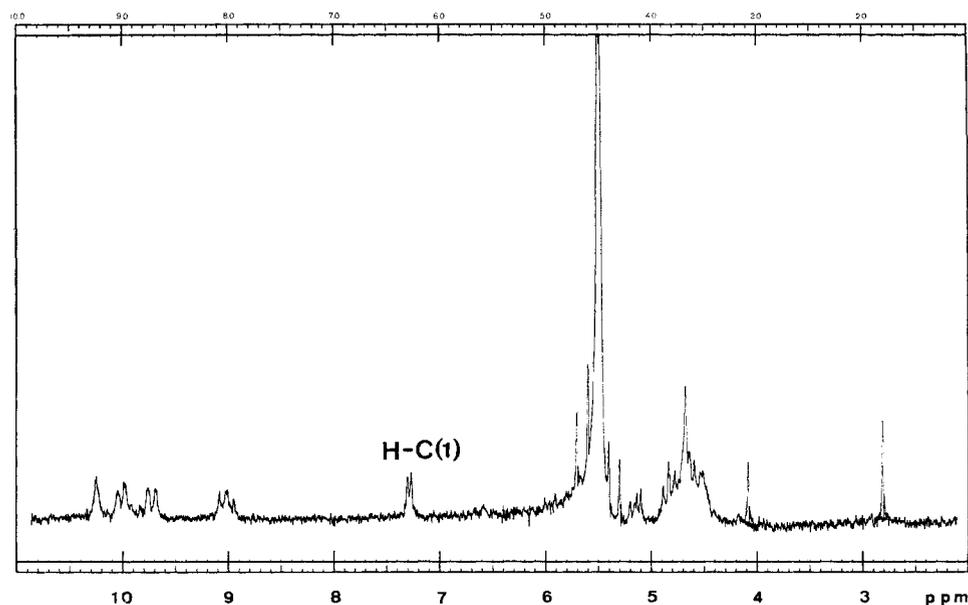
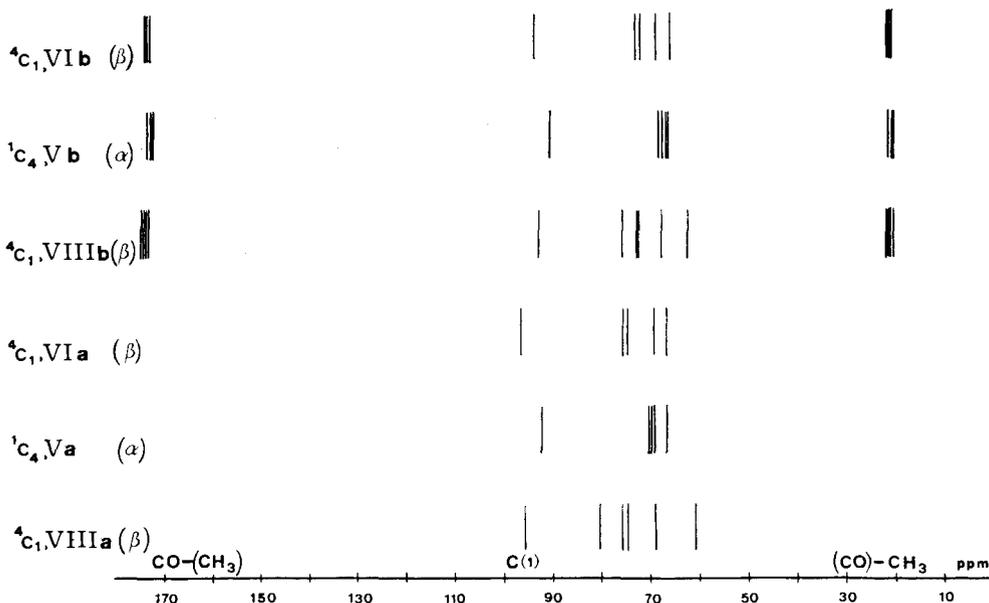
Fig. 3. 1H -NMR.-Spektrum von α -D-Glucopyranosid (XV)

Tabelle 2. NMR.-Daten der untersuchten Verbindungen

Glycosid	Chem. Versch. H—C(1) (D ₂ O, in ppm)	³ J _{H—C(1), H—C(2)} (in Hz)	Ano-merie	Konformation	Smp.	[α] _D ²⁰ in H ₂ O
Ia	7,13	1,5	α	Va, ¹ C ₄	140°	–42°
IIa	6,30	8	β	VIa, ⁴ C ₁	170°	+4°
IIIa	7,28	4	α	XV, Wanne (?)	–	+45°
IVa	6,65	8	β	VIIIa, ⁴ C ₁	152°	+32°
Ib	7,27	1,5	α	Vb, ¹ C ₄	117°	–7°
IIb	6,67	8	β	VIb, ⁴ C ₁	140°	–43°
IIIb	7,45	3	α	XIV, Wanne (?)	–	+29°
IVb	6,85	8	β	VIIIb, ⁴ C ₁	197°	–23°
Lävosan	6,33	1,5	β	Sessel, ¹ C ₄	175°	–66°
Acetyl-lävosan	5,43	1,1	β	Sessel, ¹ C ₄	109°	–41°


 Fig. 4. Strichdiagramm der ¹³C-chemischen Verschiebungen der verschiedenen Glycoside

Wir danken den Herren Dr. P. Gilgen, Dr. W. Frick, W. Schwotzer, U. Vögeli und E. Vonbank (Abteilung Prof. Dr. W. v. Philipsborn) für die Aufnahme der NMR.-Spektren sowie Herrn H. Frohofer für die Ausführung der Analysen und die Messungen der optischen Drehungen bestens.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die ¹H-NMR.-Spektren wurden mit einem Varian HA-100-MHz-NMR.-Spektrographen in NaOD (TMS als externer Standard) aufgenommen. Die instrumentellen Daten für die ¹³C-NMR.-Spektren befinden sich in [10]. Die optischen Daten wurden elektronisch mit einem Zeiss-LEP A2- und optisch mit einem Zeiss-Winkel-Polarimeter ermittelt. In Klammern werden stets die schon veröffentlichten Ergebnisse mit den entsprechenden Referenzen angegeben.

N-(Triacetyl- β -D-xylosyl)-3-carbamoyl-pyridinium-bromid (VIb). Nach [1] aus 16,4 g Triacetyl- α -D-xylopyranosyl-bromid in 45 ml Acetonitril und 6,1 g Nicotinsäureamid in 135 ml Acetonitril/3,1 ml Eisessig. Nach der Reaktion scheidet sich beim Abkühlen Nicotinsäureamid aus, das abfiltriert wird. Die Mutterlaugen werden bei -20° stehengelassen. Nach zwei Tagen scheiden sich Kristalle von VIb aus. Umkristallisation aus Methanol. Smp. $140,5^\circ$, $[\alpha]_D^{20} = -42,9 \pm 2^\circ$ ($c = 1,06$, H_2O), $(138,5^\circ)$, $[\alpha]_D^{20} = -45^\circ$ [1]. - 1H -NMR. (Fig. 5, Nicotinsäureamid): 10,11, s, H-C(2); 9,59, d, J = 6, H-C(4); 9,82, d, J = 8, H-C(6); 8,82, d x d, J = 6/8, H-C(5). 1H -NMR. (Fig. 5, Acetyl-xylose): 6,67, d, J = 8, H-C(1); 5,7-6,3, m, H-C(2), H-C(3), H-C(4); 5,04, d x d, J = 5/11, H_e-C(5); 4,44, d x d, J = 11/12, H_a-C(5).

N-(β -D-Xylopyranosyl)-3-carbamoyl-pyridinium-bromid (VIa). 5 g VIb werden durch Behandlung während 30 Min. mit 50 ml 5proz. HBr bei 90° hydrolysiert. Nach dem Erkalten wird die Lösung bei 40° i. V. eingedampft, der ölige Rückstand 3mal mit 20 ml Methanol extrahiert und die methanolische Lösung eingeengt. Nach kurzer Zeit fällt VIa mikrokristallin aus. Umkristallisation aus Methanol. Smp. 170° , $[\alpha]_D^{20} = +3,4 \pm 2^\circ$ ($c = 1,04$, H_2O); $(170-171^\circ)$, $[\alpha]_D^{20} = +4,2^\circ$ [1]. - 1H -NMR. (Fig. 7, Xylose): 6,30, d, J = 8, H-C(1); 4,83, d x d, J = 5/8, H-C(2); 4,0-4,5, m, 3H.

N-(Triacetyl- α -D-xylosyl)-3-carbamoyl-pyridinium-bromid (Vb). Die Mutterlauge von VIa, welche nach Einengen i. V. und Auskristallisation fast β -anomerenfrei geworden ist, wird i. V. eingedampft, der trockene Rückstand mit 50 ml Dioxan und soviel Acetonitril versetzt, bis sich alles gelöst hat. Nach kurzer Zeit fällt Vb kristallin aus. Umkristallisation aus Acetonitril. Smp. $117,5^\circ$, $[\alpha]_D^{20} = -7,2 \pm 2^\circ$ ($c = 1,05$, H_2O). - 1H -NMR. (Fig. 8, Acetyl-xylose): 7,27, s, H-C(1); 5,96, 5,60, 5,17, 4H, H-C(2)-H-C(5).

N-(α -D-Xylopyranosyl)-3-carbamoyl-pyridinium-bromid (Va). 1,5 g Vb werden durch Behandlung mit 15 ml 5proz. Bromwasserstoffsäure während 32 Std. bei 40° hydrolysiert. Die braun gefärbte Lösung wird i. V. eingedampft, der Rückstand in 20 ml H_2O gelöst, die Lösung mit Tierkohle entfärbt, i. V. eingedampft, der Rückstand in möglichst wenig Acetonitril/Methanol gelöst. Bei 0° fällt Va langsam aus. Umkristallisation aus Methanol. Smp. 140° , $[\alpha]_D^{20} = -42 \pm 2^\circ$

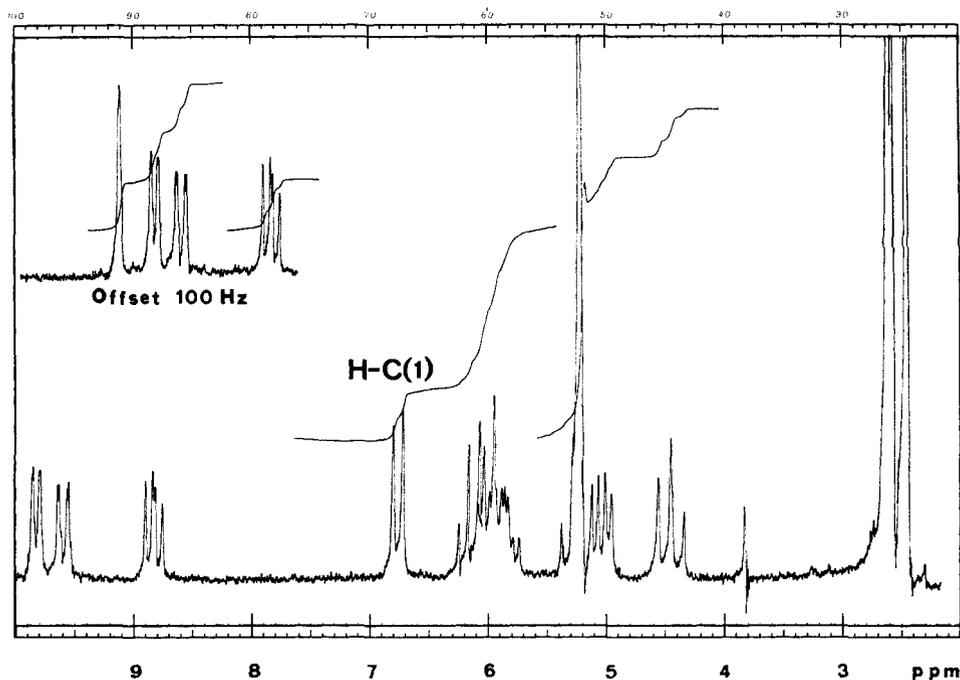


Fig. 5. 1H -NMR.-Spektrum von Triacetyl- β -D-Xylopyranosid (VIb)

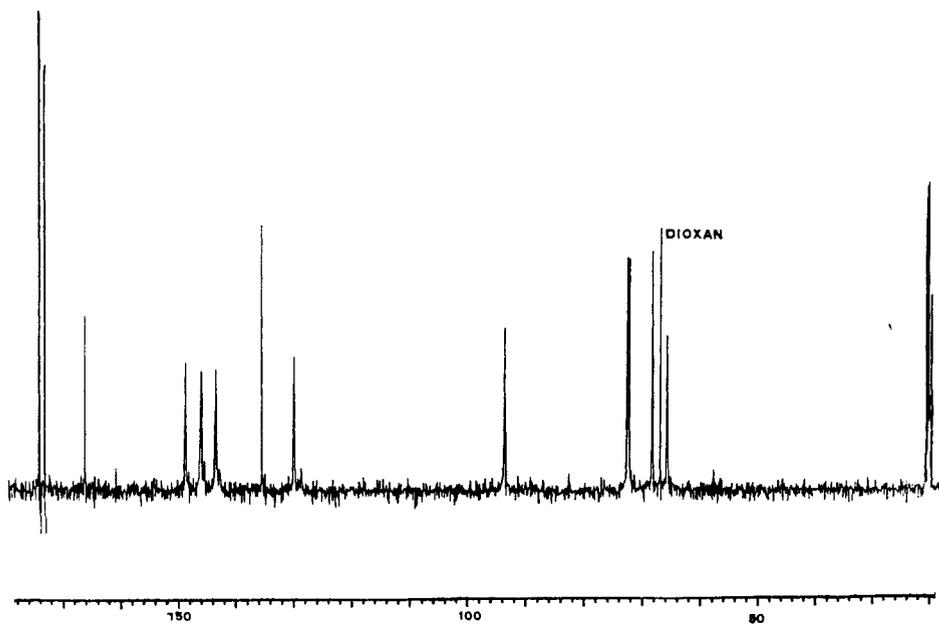


Fig. 6. $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Triacetyl- β -D-Xylopyranosid (VIb)

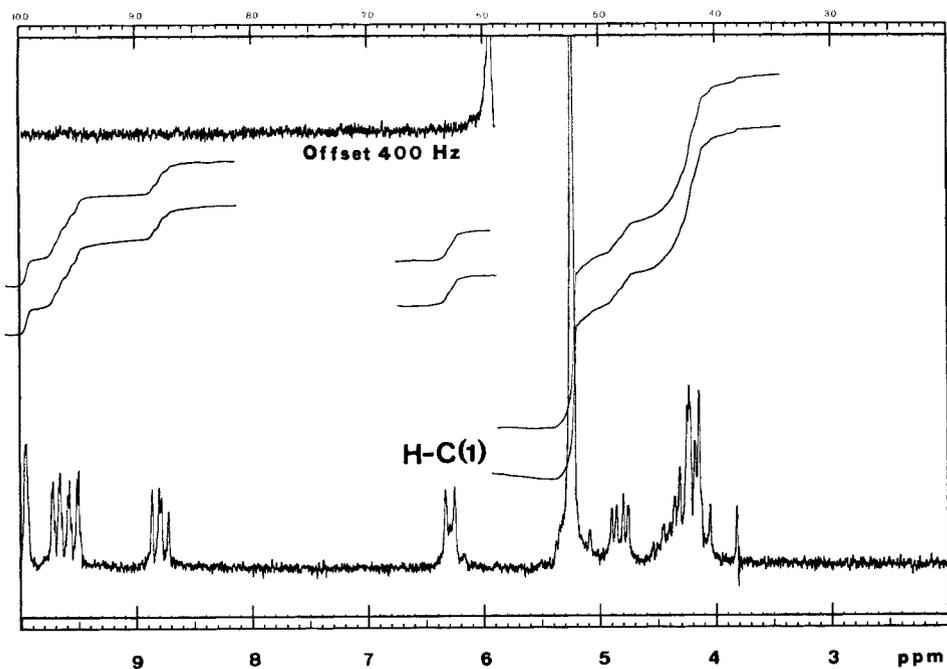


Fig. 7. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von β -D-Xylopyranosid (VIa)

($c = 0,3, \text{H}_2\text{O}$); ($139\text{--}140^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -44^\circ$ [1]). - $^1\text{H-NMR}$. (Fig. 10, Xylose): 7,13, *s*, H-C(1); 5,10-4,65, 5H, H-C(2)-H-C(5).

N-(*Tetraacetyl-β-D-glucosyl*)-3-carbamoyl-pyridinium-bromid (VIIIb). Wird nach [11] hergestellt, Smp.: 197° , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -23,4 \pm 2^\circ$ ($c = 2,18, \text{H}_2\text{O}$); (198° [11], $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -20,5^\circ$ [7]). - $^1\text{H-NMR}$. (vgl. [7], Acetyl-glucose): 6,85, *d*, $J = 8$, H-C(1); 6,3-5,8, *m*, 3H; 5,1-4,8, *m*, 3H.

N-(*β-D-Glucosyl*)-3-carbamoyl-pyridinium-bromid (VIIIa). Wird nach [11] hergestellt, Smp.: 152° , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +32,6 \pm 2^\circ$ ($c = 1,5, \text{H}_2\text{O}$); ($151\text{--}152^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +28,6^\circ$ [11]; $151\text{--}152^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +29,4^\circ$ [7]). - $^1\text{H-NMR}$. (vgl. [7], Glucose): 6,65, *d*, $J = 8$, H-C(1); 4,3-4,8, *m*, 6H.

N-(*Tetraacetyl-α-D-glucosyl*)-3-carbamoyl-pyridinium-bromid (XIV). Wird nach [2] hergestellt. Das α -Glucosid kann nicht kristallin und nicht ganz rein erhalten werden. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +29,4 \pm 2^\circ$ ($c = 1,6, \text{H}_2\text{O}$); ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +25,5^\circ$ [2]; $+22,1^\circ$ [7]). - $^1\text{H-NMR}$. (Fig. 2, vgl. [7], Acetyl-glucose):

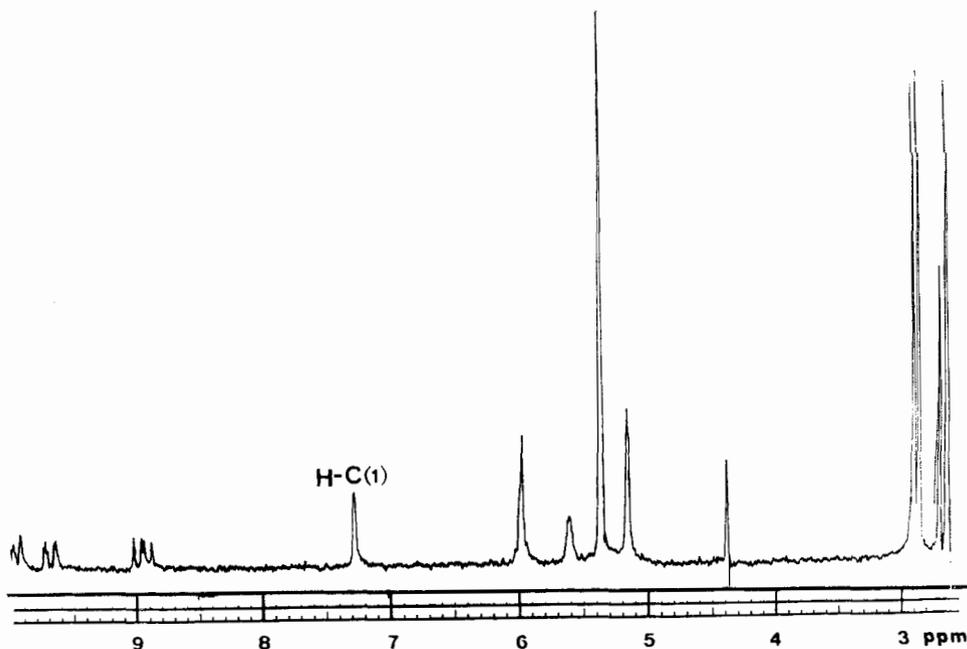


Fig. 8. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Triacetyl- α -D-Xylopyranosid (Vb)

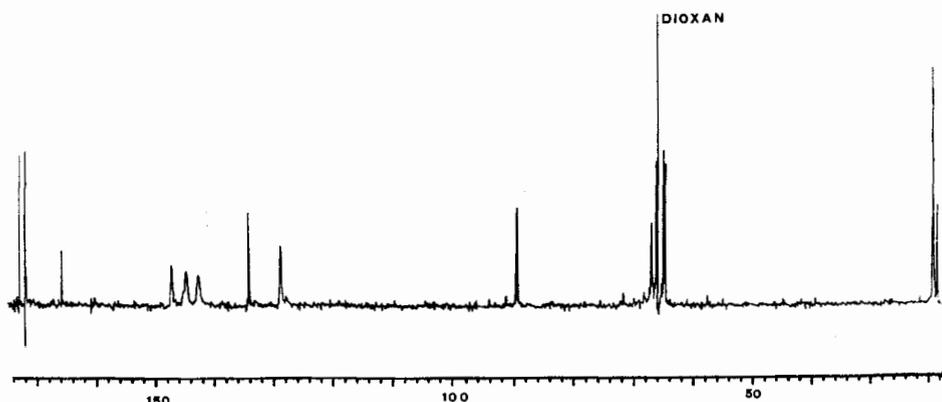
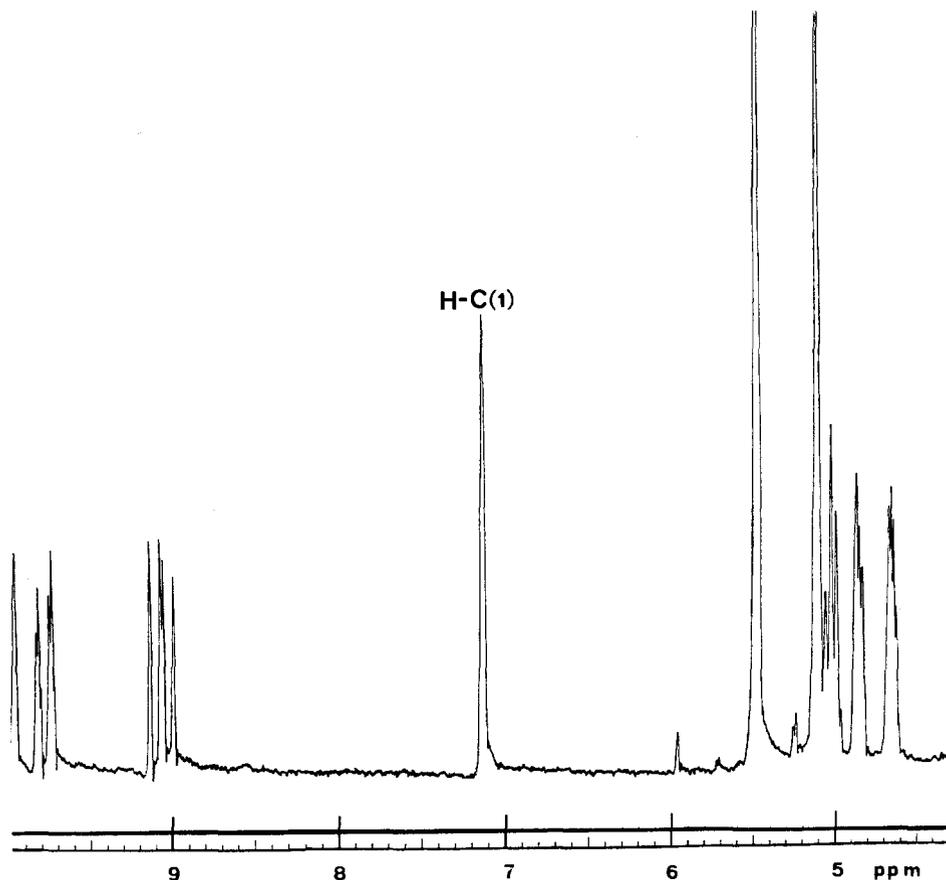


Fig. 9. $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Triacetyl- α -D-Xylopyranosid (Vb)

Fig.10. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von α -D-Xylopyranosid (Va)

7,45, *d*, $J = 3$, H-C(1); 6,12, $d \times d$, $J = 3/3$, H-C(2); 5,91, $d \times d$, $J = 3/3$, H-C(3); 5,65, $d \times d$, $J = 3/6$, H-C(4); 5,4, *m*, 1H; 5,1–4,8, *m*, 2H.

N-(α -D-Glucosyl)-3-carbamoyl-pyridinium-bromid (XV). XV wird aus 500 mg XIV nach [2] hergestellt. $[\alpha]_D^{20} = +45,1 \pm 2^\circ$ ($c = 0,5$, H_2O); $([\alpha]_D^{20} = +47^\circ$ [2]). – $^1\text{H-NMR}$. (Fig.3, vgl. [7], Glucose): 7,28, *d*, $J = 4$, H-C(1); 5,15, $d \times d$, $J = 3/6$, 1H; 5,0–4,5, *m*, 5H.

Perjodsäure-Oxydation der Glycoside. Wird nach [2] ausgeführt (Fig.1).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. Viscontini, O. Leutenegger & P. Karrer, *Helv.* **38**, 909 (1955).
- [2] M. Viscontini & E. Hürzeler-Jucker, *Helv.* **39**, 1620 (1956).
- [3] T. Posternack & F. Ravenna, *Helv.* **30**, 441 (1947).
- [4] M. Viscontini, D. Hoch & P. Karrer, *Helv.* **38**, 642 (1955).
- [5] M. Viscontini, M. Marti & P. Karrer, *Helv.* **37**, 1373 (1954).
- [6] L. J. Haynes, N. A. Huges, G. W. Kenner & A. Todd, *J. chem. Soc.* **1955**, 3727.
- [7] R. U. Lemieux & J. W. Lown, *Canad. J. Chemistry* **41**, 889 (1963).
- [8] R. U. Lemieux, *Pure appl. Chemistry* **27**, 527 (1971).
- [9] R. U. Lemieux & A. R. Morgan, *Canad. J. Chemistry* **43**, 2205 (1965).
- [10] G. Müller & W. von Philipsborn, *Helv.* **56**, 2680 (1973).
- [11] M. Viscontini, R. Hochreuter & P. Karrer, *Helv.* **36**, 1777 (1953).