

This article was downloaded by:

On: 23 January 2011

Access details: *Access Details: Free Access*

Publisher *Taylor & Francis*

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Journal of Carbohydrate Chemistry

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713617200>

Die Disterecmeren Methylhexofuranosidurono-6,3-Lactone, Synthese und Konformationsanalyse Mittels Nmr-Spektroskopie

Rain Albert^a; Karl Dax^a; Arnold E. Stütz^a; Haim Zekoll^a; Heinz Sterk^b

^a Institut für Organische Chemie, Technische Universität Graz, Graz, Austria ^b Institut für Organische Chemie, Universität Graz, Graz, Austria

To cite this Article Albert, Rain , Dax, Karl , Stütz, Arnold E. , Zekoll, Haim and Sterk, Heinz(1988) 'Die Disterecmeren Methylhexofuranosidurono-6,3-Lactone, Synthese und Konformationsanalyse Mittels Nmr-Spektroskopie', Journal of Carbohydrate Chemistry, 7: 3, 537 – 554

To link to this Article: DOI: 10.1080/07328308808057549

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/07328308808057549>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

DIE DIASTEREOMEREN METHYLHEXOFURANOSIDURONO-6,3-LACTONE. SYNTHESE UND KONFORMATIONSANALYSE MITTELS NMR-SPEKTROSKOPIE.

Rainer Albert, Karl Dax,[†] Arnold E. Stütz, Haimo Zekoll

*Institut für Organische Chemie, Technische Universität Graz,
Stremayrgasse 16, A-8010 Graz, Austria,*

Heinz Sterk

*Institut für Organische Chemie, Universität Graz,
Heinrichstraße 28, A-8010 Graz, Austria.*

Received July 6, 1987 - Final Form March 4, 1988

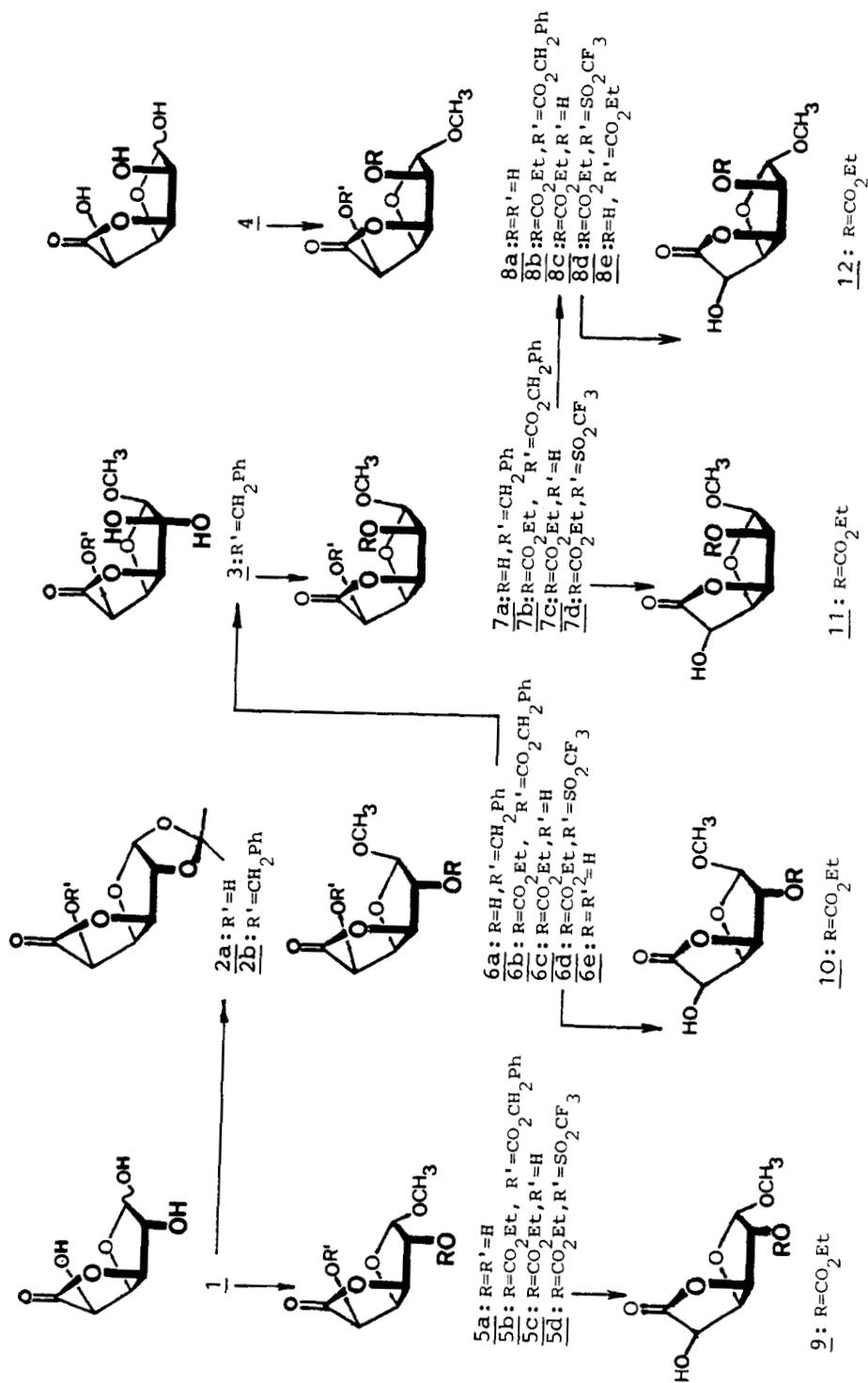
ABSTRACT

Starting from D-gluco- and D-mannofuranurono-6,3-lactone, respectively, one enantiomer each of the diastereomeric methyl 2-O-ethoxy-carbonylhexofuranosidurono-6,3-lactones was prepared by making use of regioselective esterification and configurational inversion at C-5 via triflates.

Analysis of the proton - proton and proton - carbon 13 couplings revealed the conformation of the furanoid ring to be strongly governed by the *anomeric effect* since *pseudoequatorial* position of the anomeric proton was found in all diastereomers except those with α -D-manno- and β -L-gulo-configuration where the unfavorable *cis*-orientation of O-4/O-5 and/or O-2/O-3 counteracts successfully.

EINLEITUNG

Die beiden Methylglycoside 5a und 6e des D-Glucofuranurono-6,3-lactons (1) zeigen eine, in ihrem Ausmaß unerwartete Unterschiedlichkeit im Reaktionsverhalten gegenüber Basen und Nucleophilen.¹ Zur Feststellung der Ursachen wurde nun eine vergleichende Untersuchung in Angriff genommen, die je ein Enantiomer aller diastereomeren Methylhexofuranosidurono-6,3-lactone umfassen sollte² und sich zunächst neben den notwendigen Synthesen auf deren eventuell unterschiedliche Stereochemie konzentrierte. Hierzu wurden umfangreiche ¹H-



SCHEMA 1

und ^{13}C -NMR-spektroskopische Untersuchungen durchgeführt, über die nachfolgend berichtet wird.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Synthesen

Unter Berücksichtigung der an solchen Strukturen bereits erprobten Schutzgruppentechnik³ und Methodik der Konfigurationsinversion⁴ schien das in Schema 1 dargestellte Konzept zur Gewinnung von 2-O-Ethoxycarbonylderivaten am raschesten realisierbar.

Methyl-2-O-ethoxycarbonyl- α -D- (5c) und - β -D-glucofuranosidurono-6,3-lacton (6c) sind bekannt;³ die Umsetzung ihrer Triflate 5d bzw. 6d mit Natriumtrifluoacetat in N,N-Dimethylformamid bei Raumtemperatur und anschließende Methanolyse lieferte die entsprechenden Diastereomeren 9 und 10 mit β -L-ido- und α -L-ido-Konfiguration.

Methyl-2-O-ethoxycarbonyl- β -D-mannofuranosidurono-6,3-lacton (7c) wurde aus Methyl-5-O-benzyl- β -D-mannofuranosidurono-6,3-lacton⁵ (7a) durch Ethoxycarbonylierung und nachfolgende Hydrogenolyse erhalten; nach Konfigurationsinversion an C-5 resultierte daraus Methyl-2-O-ethoxycarbonyl- α -L-gulo-furanosidurono-6,3-lacton (11).

Da die direkte Anomerisierung von Methyl- β -D-mannofuranosidurono-6,3-lactonderivaten mit Methanol/Kationentauscher auch zur Methanolyse des Lactonrings führte⁶ und für die Reduktion einer α -D-konfigurierten 2-Ulose kein stereospezifischer Verlauf erwartet wurde, mußte für die Gewinnung von Methyl-2-O-ethoxycarbonyl- α -D-mannofuranosidurono-6,3-lacton (8c) auf die höhere Veresterungsgeschwindigkeit der Hydroxylgruppe an C-5 gegenüber derjenigen an C-2 in solchen Systemen zurückgegriffen werden. Die Anwendung der Reaktionsfolge Benzyloxycarbonylierung - Ethyloxycarbonylierung - Hydrierung³ auf Methyl- α -D-mannofuranosidurono-6,3-lacton⁷ (8a) lieferte 8c in 67% Ausbeute; die Regioselektivität der Alkoxycarbonylierung wurde durch Herstellung des entsprechenden 5-O-Ethoxycarbonylderivates 8e überprüft. Interessanterweise verlief die Hydrogenolyse der Benzyloxycarbonylgruppe von 8b in Gegenwart von Methanol bzw. Ethanol ebenfalls unter gleichzeitiger Lactonringöffnung zum entsprechenden Methyl- bzw. Ethylester;

unter diesen Bedingungen erfolgte auch eine intramolekulare Umesterung unter Bildung der cyclischen 2,3-Carbonate 13a bzw. 13b.

Aus 8c wurde über das Triflat 8d Methyl-2-O-ethoxycarbonyl- β -L-gulofuranosidurono-6,3-lacton (12) hergestellt.

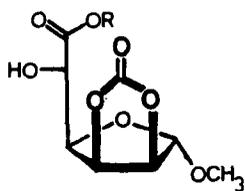
Zur zweifelsfreien Lokalisierung des Ursprungs von ^{13}C - ^1H -Fernkopplungen in 7a wurde die an C-2 deuterierte Verbindung 15 benötigt; ihre Synthese gelang durch stereoselektive Reduktion von Methyl-5-O-benzyl- β -D-arabino-hex-2-ulofuranosidurono-6,3-lacton-hydrat 5 (3) mittels Zinkbordeuterid, das analog der Darstellung von Zinkborhydrid 8 aus Zinkchlorid und Natriumbordeuterid gewonnen wurde.

NMR-Untersuchungen

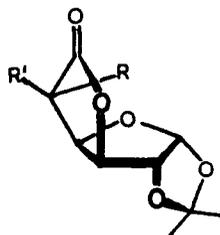
^1H -NMR-Daten: Die Zuordnung der einzelnen Resonanzsignale erfolgte - ausgehend von denjenigen mit geringster Multiplizität ($H-1$ und $H-5$) - durch Analyse der Kopplungskonstanten, im Zweifelsfalle jedoch mit Hilfe von Entkopplungsexperimenten. Die Daten aller wesentlichen Verbindungen sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Innerhalb der Werte für die chemischen Verschiebungen ist, besonders für $H-1$, die bekannte Abhängigkeit von der Orientierung der polaren Substituenten an benachbarten C-Atomen ($\delta_{\text{cis}} > \delta_{\text{trans}}$) deutlich manifestiert.

Die unter Anwendung der *Karplus-Gleichung* aus den beobachteten Kopplungskonstanten zu errechnenden Diederwinkel lassen, wegen der Unschärfe dieser Beziehung im Bereich der für Fünfringsysteme charakteristischen, mittleren bis kleinen Kopplungskonstanten, keine exakte Bestimmung der Konformation des Gesamtmoleküls zu. Für den Teilbereich der Verknüpfung von Tetrahydrofuran- und Lactonring können aber aus dem jeweiligen Satz von Kopplungen zwei Typen bevorzugter Anordnung unterschieden werden:

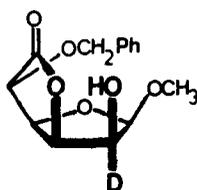
1. mit negativem Torsionswinkel $H-3 - C-3 - C-4 - H-4$ (A in Schema 3), entsprechend den Tetrahydrofuranringkonformationen E_2 , 3E , E_4 , 0E sowie den dazwischenliegenden Twistformen; dazu gehören die Verbindungen mit α -D- und β -D-gluco- sowie α -L-ido- und α -L-gulo-Konfiguration.
2. mit positivem $H-3 - C-3 - C-4 - H-4$ - Torsionswinkel (B in Schema 3), entsprechend den konträren Konformationen 2E , E_3 , 4E und E_0 , der bei Produkten mit β -L-ido- sowie β -L-gulo-Konfiguration gefunden wird.



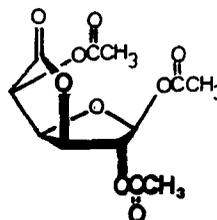
13a: R=Me
13b: R=Et



14a: R=H, R'=OH
14b: R=R'=H
14c: R=R'=OH

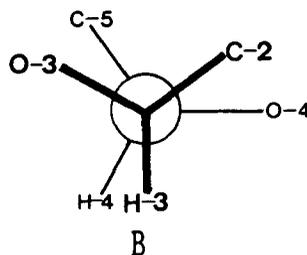
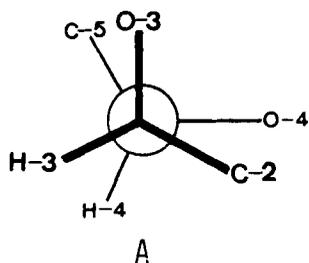


15



16

SCHEMA 2



SCHEMA 3

TABELLE 1: $^1\text{H-NMR}$ -DATEN [δ - (ppm) und $J_{\text{H,H}}$ -Werte (Hz, *kursiv*), Partner] ^a

	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5
<u>5c</u>	5.24 4.6(2)	4.86 4.6(1) 1.4(3)	4.98 4.0(4) 1.4(2)	4.77 5.6(5) 4.0(3)	4.66 5.6(4)
<u>6c</u>	5.00 0.4(2)	4.94 0.4(1) 0.4(3)	5.02 4.8(4) 0.4(2)	4.98 6.6(5) 4.8(3)	4.54 6.6(4)
<u>7c</u>	5.12 4.4(2) 0.4(5)	4.84 4.8(3) 4.4(1)	5.18 4.8(2) 4.8(4)	4.87 6.8(5) 4.8(3)	4.54 6.8(4) 0.4(1)
<u>8c</u>	5.00 2.8(2)	4.86 5.2(3) 2.8(1)	5.12 5.2(2) 3.2(4)	4.80 4.8(5) 3.2(3)	4.64 4.8(4)
<u>9</u>	5.22 4.4(2) 0.4(3)	4.90 4.4(1) 4.2(3) 0.4(4)	5.14 6.3(4) 4.2(2) 0.4(1)	4.67 6.3(3) 2.6(5) 0.4(2)	4.40 2.6(4)
<u>10</u>	5.03 0.8(2)	4.92 0.8(1) 0.4(3)	5.08 6.0(4) 0.4(2)	4.83 6.0(3) 1.2(5)	4.14 1.2(4)
<u>11</u>	5.13 4.4(2)	4.84 5.6(3) 4.4(1)	5.24 5.6(2) 5.6(4)	4.74 5.6(3) 0.9(5)	4.17 0.9(4)
<u>12</u>	5.04 0.5(2) 0.4(3)	4.93 5.5(3) 0.5(1)	5.25 6.5(4) 5.5(2) 0.4(1)	4.66 6.5(3) 3.4(5)	4.28 3.4(4)
<u>3</u>	4.61 -	- -	4.54 4.8(4) 0.6(5)	4.98 6.4(5) 4.8(3)	4.40 6.4(4) 0.6(3)
<u>6a</u>	4.90 0.4(2)	4.15 0.4(1) 0.4(3)	4.80 4.8(4) 0.4(2)	5.06 6.4(5) 4.8(3)	4.36 6.4(4)
<u>7a</u>	4.80 4.4(2)	4.15 4.8(3) 4.4(1)	4.85 4.8(2) 4.8(4)	4.91 6.2(5) 4.8(3)	4.36 6.2(4)
<u>15</u>	4.80 -	- -	4.86 4.8(4)	4.90 6.2(5) 4.8(3)	4.36 6.2(4)
<u>8a</u>	4.86 4.0(2) 0.4(3)	4.16 4.8(3) 4.0(1)	4.81 4.8(2) 3.2(4) 0.4(1)	4.70 4.8(5) 3.2(3)	4.54 4.8(4)
<u>8e</u>	4.78 4.0(2) 0.5(3)	4.2 4.8(3) 4.0(1)	5.0 4.8(2) 3.4(4) 0.5(1)	4.90 4.8(5) 3.4(3)	5.5 4.8(4)
<u>2a</u> ^b	6.05 3.8(2)	4.91 3.8(1) 0.5(3)	5.07 2.9(4) 0.5(2)	5.19 4.1(5) 2.9(3)	5.08 4.1(4)
<u>14a</u> ^b	6.09 3.8(2)	4.95 3.8(1) 0.5(3)	5.31 4.5(4) 0.5(2)	5.08 4.5(3)	4.65 -
<u>14b</u>	5.94 3.8(2)	4.82 3.8(1) 0.5(3)	4.84 3.8(4) 0.5(2)	4.98 4.8(5 _{exo}) 3.8(3)	2.66 4.8(4)
<u>14c</u>	5.95 3.7(2)	4.92 3.7(1) 0.5(3)	4.96 3.1(4) 0.5(2)	4.52 3.1(3)	- -
<u>13a</u>	5.08 0.6(2) 0.6(4)	5.02 6.6(3) 0.6(1)	5.40 6.6(2) 3.1(4)	4.19 9.6(5) 3.1(3) 0.6(1)	4.25 9.6(4)
<u>13b</u>	5.02 -	5.00 6.6(3)	5.36 6.6(2) 3.0(4)	4.10 10.8(5) 3.0(3)	4.19 10.8(4)

^a. d_6 -Aceton; ^b. d_5 -Pyridin ^{9,10}

Für die D-manno-konfigurierten Vertreter kann aus den Kopplungen ${}^3J_{H,H}$ keine Zuordnung getroffen werden.

Auffallend ist dabei, daß die relative Anordnung von C-4 und C-5 zueinander sowie die anomere Konfiguration entscheidenden Einfluß nehmen, während die jeweilige Anordnung des Substituenten an C-2 offensichtlich ohne dramatische Auswirkungen auf die Gesamtkonformation bleibt.

${}^{13}C$ -NMR-Daten: Die Zuordnung der Resonanzsignale für die C-Atome 2,3,4 und 5 erfolgte durch Aufnahme von 2D - ${}^{13}C$ -korrelierten Spektren.¹¹ Die Kopplungen mit den Protonen wurden durch Anwendung der "gated decoupling"-Technik¹² erhalten. Die Analyse der Kopplungskonstanten erfolgte nach 1. Ordnung; die Zulässigkeit dieser Vorgehensweise wurde am Beispiel der Verbindung 5c mit Hilfe des Spektrens simulationsprogrammes DAVSYM¹³ überprüft. Die Zuordnung der C-H-Fernkopplungen konnte, bei der gegebenen Ausstattung unseres NMR-Gerätes, wegen zu geringer Shiftdifferenzen innerhalb der Protonenresonanzsignale, nicht durch die Technik der "selektiven Anregung"¹⁴ vorgenommen werden; sie erfolgte (sofern überhaupt möglich) nur für die großen Kopplungen durch Modellbetrachtungen unter Anwendung der von Cyr und Perlin¹⁵ für Furanosen gefundenen und an Verbindungen mit 2,6-Dioxabicyclo-[3.3.0]octangerüst überprüften¹⁶ Gesetzmäßigkeiten.

Für die diastereomeren Methyl-2-O-ethoxycarbonylhexofuranosidurono-6,3-lactone lassen sich aus den in Tabelle 2 zusammengestellten Daten folgende allgemeine Aussagen ableiten:

- Die Abhängigkeit der ${}^{13}C$ -chemischen Verschiebung von der räumlichen Beziehung benachbarter polarer Substituenten ($\delta_{trans} > \delta_{cis}$) führt - mit Ausnahme des von zwei Substituentenwechselwirkungen betroffenen C-2 - zu uniformen Ergebnissen von diagnostischem Wert:

C-1:	102 - 105 ppm ($1,2_{cis}$)	108 - 109 ppm ($1,2_{trans}$)
C-3:	77 - 79 ppm ($2,3_{cis}$)	82 - 84 ppm ($2,3_{trans}$)
C-4:	77 - 80 ppm ($4,5_{cis}$)	83 - 87 ppm ($4,5_{trans}$)
C-5:	70 - 71 ppm ($4,5_{cis}$)	73 - 76 ppm ($4,5_{trans}$)
- Die Abhängigkeit der ${}^1J_{C,H}$ von induktiven Effekten bzw. der Ringspannung führt zu $J_{C-1,H-1}$ von 173 - 178 Hz sowie zu $J_{C-3,H-3}$ und $J_{C-4,H-4}$ von 160 - 170 Hz. Wegen der räumlichen Nähe des in L-konfigurierten Verbindun-

TABELLE 2: ^{13}C -CHEMISCHE VERSCHIEBUNG $[\delta, \text{ppm}]$ UND $^1J_{\text{C,H}}$ -WERTE $[\text{Hz}]$ ^a

	C-1		C-2		C-3		C-4		C-5	
<u>5c</u>	104.5	176	82.3	155	83.5	160	77.3	163	70.7	140
<u>6c</u>	108.9	175	83.3	162	82.2	167	80.4	168	70.4	140
<u>7c</u>	102.9	177	77.1	150	76.9	170	76.8	168	70.7	143
<u>8c</u>	108.5	173	82.5	153	78.6	168	79.4	166	71.3	143
<u>9</u>	103.9	178	81.8	156	84.2	162	82.6	161	73.4	150
<u>10</u>	108.2	176	82.4	162	83.4	167	86.6	162	74.2	153
<u>11</u>	102.6	177	76.9	150	77.9	168	84.4	163	75.5	154
<u>12</u>	108.1	176	78.4	162	79.0	165	84.3	163	74.1	150
<u>3</u>	107.5	174	102.1	-	82.9	167	76.7	164	76.8	139
<u>6a</u>	111.3	175	79.2	154	85.5	166	78.4	168	76.7	140
<u>16</u>	98.8	181	78.1	160	81.8	165	76.5	167	68.2	147
<u>7a</u>	104.1	175	75.3	145	79.9	166	76.1	163	77.1	139
<u>15</u>	102.9	173	<i>b</i>	-	78.8	166	75.1	164	76.1	142
<u>8a</u>	111.7	171	78.5	146	81.2	164	78.9	164	71.9	142
<u>8e</u>	111.1	171	77.8	146	81.5	165	76.6	168	74.0	150
<u>2a</u>	106.9	185	86.0	163	85.0	166	82.1	166	73.1	142
<u>14a</u>	105.5	185	81.6	162	84.3	164	82.3	164	70.9	157
<u>14b</u>	107.9	184	84.3	161	87.0	150	80.1	164	37.0	142 124
<u>14c</u>	108.3	184	83.5	160	83.5	160	83.1	164	<i>b</i>	-
<u>13a</u>	106.8	176	83.8	168	80.2	<i>c</i>	80.4	<i>c</i>	69.4	151
<u>13b</u>	106.1	177	83.2	168	80.0	170	80.1	155	69.1	150

a. d_6 -Aceton; *b.* nicht beobachtet; *c.* nicht aufgelöst

gen dieses Typs *endo*-ständigen Protons an C-5 zum Tetrahydrofuranringsauerstoff beträgt die Kopplung $J_{C-5,H-5}$ 150 - 154 Hz gegenüber 140 - 143 Hz in den D-konfigurierten Vertretern.

Von den weiterreichenden ^{13}C - 1H -Wechselwirkungen (Tabelle 3) sind vor allem die Kopplungen $^3J_{C,H}$ für die Konformationsanalyse aussagekräftig, da sie einer, der *Karplus*-Gleichung für die Kopplung $^3J_{H,H}$ ähnlichen Gesetzmäßigkeit folgen und auch im C-O-C-Fragment, das der Protonenresonanz unzugänglich ist, wirksam sind.¹⁷ Die Kopplungen $^2J_{C,H}$ stehen dagegen in äußerst komplexer Beziehung zu konstitutionellen und stereochemischen Parametern; nach den Ergebnissen von *Cyr* und *Perlin*¹⁵ erreichen sie nur im Falle der Kopplung $J_{C-2,H-1}$ einen Wert größer als 5 Hz.

Die Inspektion der Molekülmodelle läßt zunächst - mit Hilfe der konfigurationsunabhängigen Beziehung C-5/H-3 - eine eindeutige Zuordnung zu den möglichen Verknüpfungsarten der beiden Fünfringe in allen Diastereomeren erwarten: Typ A (Schema 3) ca. 0 Hz ($\theta < 120^\circ$), Typ B ca. 3 Hz ($\theta > 120^\circ$). Eine am C-5-Signal beobachtbare Aufspaltung kann darüberhinaus nur durch Wechselwirkung mit H-4 verursacht sein, was nur bei annähernd *antiperiplanarer* Stellung der Sauerstoffsubstituenten an C-4 und C-5 möglich ist;¹⁵ letzteres ist nur in L-konfigurierten Verbindungen mit Typ-A-Verknüpfung gegeben. Die tatsächlich am C-5-Signal auftretenden Kopplungen bestätigen nicht nur die aus den 1H -NMR-Daten vorgenommenen Zuordnungen, sondern charakterisieren auch die D-manno-konfigurierten Vertreter 7c und 8c als mit negativem Torsionswinkel H-3/H-4 (Typ A) verknüpft.

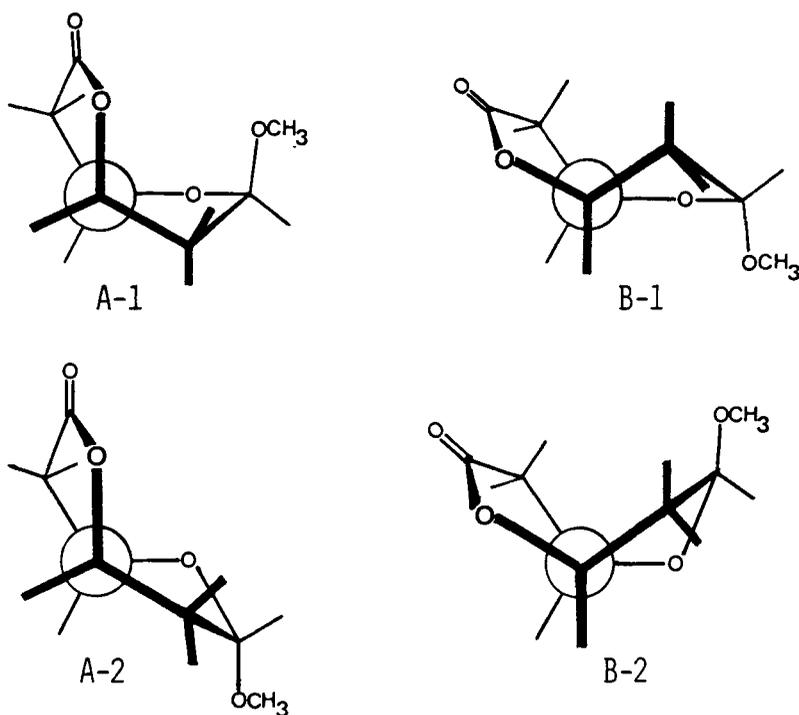
Für die Erfassung der nun jeweils vorherrschenden Konformation des Furanoseringes erweisen sich die Wechselwirkungen der C-Atome 3 und 4 mit H-1 als wesentlichste Diskriminativa. Ausgenommen im Methyl- α -D-mannofuranosidurono-6,3-lactonderivat 8c und dessen C-5-Epimeren 12 erreichen beide Kopplungen immer beinahe die Maximalwerte, was eine *quasi-equatoriale* Lage des anomeren Protons voraussetzt.

In Kombination mit den beiden Verknüpfungsarten der Fünfringe resultieren daraus vier mögliche Typen der Gesamtkonformation (Schema 4).

TABELLE 3. ^{13}C - ^1H -FERNKOPPLUNGEN [Hz] UND 3J -ZUORDNUNGEN [2J in Klammer] ^a

	C-1		C-2		C-3		C-4		C-5
<u>5c</u>	4.5	(2)	3.0	(1)	5.0	1	7.0	1	-
	1.0		3.0	(3)	4.0	(2)	2.0	2	
					4.0	4	2.0	(3)	
<u>6c</u>	4.5	3	3.0	(3)	5.0	1	7.0	1	-
	4.5	4			2.5		4.0	2	
							4.0	(3)	
<u>7c</u>	4.5	3	1.0		5.0	1	7.0	1	-
	4.5	4			1.0		1.5		
					1.0		1.5		
<u>8c</u>	4.5	(2)	-		3.0	1	5.0	1	-
	4.5	3			1.5		3.5	(3)	
					1.5				
<u>9</u>	-		3.0	(3)	m		7.0	1	3.0 3
			3.0	(4)			5.0	(3)	
<u>10</u>	4.5	3	3.0	(3)	6.0	1	7.0	1	3.5 (4)
	4.5	4	1.5		3.0	5	3.5	2	
	1.0		1.5		1.0		3.5	(5)	
							1.5		
<u>11</u>	4.5	3	1.5		m		7.0	1	3.5 (4)
	4.5	4	1.5				3.5	(5)	
							2.5	(3)	
<u>12</u>	3.0	4	2.0	(3)	4.0	1	6.0	1	2.0 3
			2.0	(4)	1.5		6.0	2	2.0 (4)
					1.5		3.0	(3)	
<u>6a</u>	4.5	3	2.5	(3)	4.0	1	8.0	1	-
	4.5	4			2.0		4.0	2	
					2.0		4.0	(3)	
<u>16</u>	4.5	3	2.0	(3)	m		7.5	1	-
	4.5	4					4.0	2	
							4.0	(3)	
<u>3</u>	4.5		-		m		8.0	1	-
							3.5		
<u>7a</u>	4.5	3	2.0		5.0	1	7.0	1	-
	4.5	4			1.5		2.5	(3)	
					1.5				
<u>15</u>	4.5	3			5.5	1	8.0	1	-
	4.5	4			2.0	(4)	3.0	(3)	
<u>2a</u>	5.0	3	6.0	(1)	4.0	(4)	5.5	2	-
	5.0	4	2.5	(3)	2.0	1	4.5	1	
					2.0	(2)	3.5	(3)	
<u>14a</u>	5.0	3	6.0	(1)	4.0	(2)	6.0	2	1.5
	5.0	4	2.5	(3)	4.0	5	6.0	(5)	1.5
					2.0	1	6.0		
					2.0	(4)	3.0		
<u>14b</u>	5.0	3	6.0	(1)	4.0	2	m		-
	5.0	4	2.5	(3)	4.0	(5)			
					2.0	1			
					2.0	(4)			
<u>14c</u>	5.0	3	6.0	(1)	m		5.5	2	-
	5.0	4	2.5	(3)			3.5	1	
							3.5	(3)	

a. Analyse 1. Ordnung; Kopplungen zu OCH_3 bzw. OCH_2Ph weggelassen.



SCHEMA 4

Aus der Zusammenschau aller ^{13}C - ^1H -Fernkopplungen (Tabelle 3) resultieren - neben dem Hinweis auf große konformative Flexibilität des zugrundeliegenden 2,6-Dioxabicyclo[3.3.0]-octansystems¹⁸ und die Existenz von Individualkonformationen - folgende allgemeine Aussagen:

1. Alle β -D- und α -L-konfigurierten Verbindungen (6c, 7c, 10 und 11) gehören zum Typ A-1. *Anomerer Effekt* und die aus der *cis*-Orientierung vicinaler Substituenten resultierenden *Distortionskräfte* sind gleichgerichtet. Der für Verbindungen mit dieser anomeren Konfiguration ebenfalls mögliche Konformationstyp B-2 bleibt gänzlich unbesetzt.¹⁹
2. In den α -D-konfigurierten Derivaten, 5c und 8c, herrscht der Typ A-2 vor. Die im α -D-*gluco*-Isomer²⁰ 5c deutliche Dominanz des *anomeren Effektes* wird in der α -D-*manno*-Verbindung 8c durch die Summe der ungünstigen Wechselwirkungen 0-4/0-5 und 0-2/0-3 merklich eingeschränkt.

3. Den β -L-konfigurierten Isomeren, 9 und 12, liegt der Typ B-1 zugrunde. Der Vergleich mit den entsprechenden α -D-Derivaten 5c und 8c offenbart den Einfluß der Wechselwirkung 0-4/0-5. Bei der β -L-*gulo*-Verbindung 12 ist die der Tendenz des *anomeren Effektes* entgegengerichtete Auswirkung der *cis*-Orientierung von 0-2 und 0-3 ebenfalls erkennbar.

In summa bestätigen diese Ergebnisse der Konformationsanalyse an allen diastereomeren Methylhexofuranosidurono-6,3-lactonen die erstmals von Köll *et al.*^{21, 22} an einigen, konstitutionell mit den hier untersuchten Verbindungen eng verwandten Methyl-3,6-anhydrohexofuranosiden bewiesenen Auswirkungen des *anomeren Effektes* auf die Gesamtkonformation von Furanosen.²³

In der Frage nach den Ursachen für die zwischen Anomeren beobachteten Reaktivitätsunterschiede gegenüber Nucleophilen kann aus dieser Untersuchung einerseits auf markante konformative Abweichungen und damit zusammenhängende Energieinhalte verwiesen und andererseits - durch den Nachweis einer *quasi-axialen* Lage des Aglycons in den reaktionsträgeren β -D-Anomeren - eine sterische Behinderung des Angriffs begründet werden.

EXPERIMENTELLES

Geräte und Laborhilfsmittel: Schmelzpunktsbestimmungsapparatur Tottoli (Schmp. unkor.); Polarimeter Perkin-Elmer 141; NMR-Spektrometer Varian 200. Dünnschichtchromatographie an Kieselgel-Fertigplatten (Merck 5554); Säulenchromatographie nach Loibner und Seidl²⁴ an Kieselgel 60, 230-300 mesh (Merck 9385).

Präparationen nach Literaturvorschriften: 2a (Ref. 25), 3 und 7a (Ref. 5), 5c und 6c (Ref. 3), 6a (Ref. 26), 8a (Ref. 7), 14a (Ref. 27), 14b (Ref. 28), 14c (Ref. 29).

Allgemeine Methoden

Konfigurationsinversion an C-5: Eine Lösung des 2-O-geschützten Hexuronids (1.0 g, 3.8 mmol) in 100 mL Dichlormethan/Pyridin (99:1, v/v) wird auf -30 °C gekühlt und unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von Trifluormethansulfonsäureanhydrid (0.65 mL, 4.0 mmol) in 10 mL Dichlormethan versetzt. Nach quantitativer Veresterung (DC in Toluol/Ethyl-

acetat 1:1; ca. 30 min) wird das Reaktionsgemisch mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (30 mL) ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum auf ca. 5 mL eingeeengt. Nach Verdünnen mit N,N-Dimethylformamid (20 mL) wird Natriumtrifluoracetat (1.00 g, 7.35 mmol) zugesetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach quantitativer Umsetzung (DC, ca. 2 h) wird das Lösungsmittel an der Ölpumpe abgezogen, der Rückstand (5-O-Trifluoracetylverbindung) in Methanol (10 mL) aufgenommen und über eine kurze Kieselgelsäule filtriert (Spaltung des Trifluoracetates). Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt.

Nach dieser allgemeinen Vorschrift wurden aus 5c, 6c, 7c bzw. 8c erhalten:

Methyl-2-O-ethoxycarbonyl-β-L-idofuranosidurono-6,3-lacton (9): 77%; 78-81 °C, $[\alpha]_D^{20} +175^\circ$ (c 3, Chloroform), R_F (Toluol/Ethylacetat 1:1) 0.53.

Methyl-2-O-ethoxycarbonyl-α-L-idofuranosidurono-6,3-lacton (10): 84%; Sirup, $[\alpha]_D^{20} +0.4^\circ$ (c 1, Methanol), R_F (Toluol/Ethylacetat 1:1) 0.39.

Methyl-2-O-ethoxycarbonyl-α-L-gulofuranosidurono-6,3-lacton (11): 78%; Schmp. 121-123 °C, $[\alpha]_D^{20} +46.3^\circ$ (c 1.1, Chloroform), R_F (Toluol/Ethylacetat 1:1) 0.40.

Methyl-2-O-ethoxycarbonyl-β-L-gulofuranosidurono-6,3-lacton (12): 79%; Schmp. 69-70 °C, $[\alpha]_D^{20} +85.4^\circ$ (c 2.3, Chloroform), R_F (Toluol/Ethylacetat 1:1) 0.55.

Methyl-2-O-ethoxycarbonyl-β-D-mannofuranosidurono-6,3-lacton (7c). Eine Lösung von 7a (3.0 g, 10.7 mmol) in Dichlormethan/Pyridin (19:1; 80 mL) wird bei 0 °C mit einer Mischung aus Ethoxycarbonylchlorid (4.8 mL, 50 mmol) und Dichlormethan (20 mL) versetzt. Nach Stehen bei Raumtemperatur über Nacht wird mit wässriger Salzsäure (2%ig, 100 mL) ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Umkristallisation aus Ethylacetat/Cyclohexan ergibt Methyl-5-O-benzyl-2-O-ethoxycarbonyl-β-D-mannofuranosidurono-6,3-lacton (7b, 3.3 g, 88%), Schmp. 136-137 °C, $[\alpha]_D^{20} +44.3^\circ$ (c 1, Chloroform), R_F (Toluol/Ethylacetat 1:1) 0.54; 1H -NMR: δ (CDCl₃) 1.30 (t, 3H, OCH₂CH₃), 3.38 (s, 3H, OCH₃), 4.0-5.2 (m, 5H, H-1 - H-5), 4.18 (q, 2H, OCH₂CH₃), 4.84 (AB, 2H, OCH₂Ph), 7.32 (bs, 5H, OCH₂Ph).

Eine Lösung von 7b (2.5 g, 7.1 mmol) in Ethylacetat (50 mL) wird, nach Filtration über Aktivkohle, mit 1.0 g Pd/C (5%, Engelhardt) versetzt und bei 4 bar hydriert. Nach quantitativer Reaktion (DC, 4 h) wird der Katalysator abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingeengt. Die Umkristallisation aus Ethylacetat/Cyclohexan ergibt 7c (1.7 g, 92%), Schmp. 136-138 °C, $[\alpha]_D^{20} +20.3^\circ$ (c 2.6, Chloroform), R_F (Toluol/Ethylacetat 1:1) 0.17.

Methyl-2-O-ethoxycarbonyl- α -D-mannofuranosidurono-6,3-lacton (8c). Eine Lösung von Methyl- α -D-mannofuranosidurono-6,3-lacton ⁷ (8a) (0.72 g, 3.79 mmol) in Dichlormethan/Pyridin (5:1, 30 mL) wird bei -50 °C unter Rühren innerhalb von 20 min tropfenweise mit einer Mischung aus Benzyloxycarbonylchlorid (92%ig, 0.6 mL, 3.8 mmol) und Dichlormethan (5 mL) versetzt, wobei alsbald Trübung auftritt. Nach quantitativem Umsatz des Ausgangsmaterials (DC in Ethylacetat, 35 min) wird Ethoxycarbonylchlorid (0.55 mL, 5.8 mmol) zugesetzt und über Nacht bei -20 °C stehen gelassen. Aufarbeitung durch Ausschüteln mit verd. Salzsäure, Trocknen über Natriumsulfat, Filtrieren und Einengen. Der sirupöse Rückstand, überwiegend 8b (R_F 0.62), wird in Ethylacetat (20 mL) gelöst und, nach Kohlefiltration, mit 1.0 g Pd/C (10%ig, Fluka) versetzt und über Nacht bei 4 bar hydriert. Nach Abtrennung des Katalysators und Abdampfen des Lösungsmittels wird 8c durch Säulenchromatographie (Eluens: Toluol/Ethylacetat 1:1) rein isoliert: Ausbeute 0.67 g (67% über alle Stufen), Schmp. 138-139 °C, $[\alpha]_D^{20} +230.8^\circ$ (c 1.1, Chloroform), R_F (Toluol/Ethylacetat 1:1) 0.32.

Methyl-2,3-O-carbonyl- α -D-mannofuranosiduronsäuremethyl-ester (13a) und -ethylester (13b) werden aus 8b (jeweils 0.4 g, 1.0 mmol) bei Durchführung der Hydrogenolyse in Methanol bzw. Ethanol (anstelle von Ethylacetat) über Nacht erhalten; Reinigung durch Säulenchromatographie (Eluens: Toluol/Ethylacetat 1:1); Ausbeute 154 mg (62%) bzw. 141 mg (54%).

13a: Schmp. 87-88 °C, $[\alpha]_D^{20} +96.1^\circ$ (c 3.3, Chloroform), R_F (Toluol/Ethylacetat 1:1) 0.43.

13b: Schmp. 67-69 °C, $[\alpha]_D^{20} +86.5^\circ$ (c 1.1, Chloroform), R_F (Toluol/Ethylacetat 1:1) 0.46.

Methyl-5-O-ethoxycarbonyl- α -D-mannofuranosidurono-6,3-lacton (8e) wurde analog dem ersten Reaktionsschritt in der

TABELLE 4. C-H-Analysenergebnisse

	Summen- formel	berechnet		gefunden	
		C	H	C	H
<u>7c</u>				45.80	5.32
<u>8c</u>				45.77	5.46
<u>8e</u>				45.80	5.38
<u>9</u>	C ₁₀ H ₁₄ O ₈	45.81	5.38	45.64	5.32
<u>10</u>				45.71	5.33
<u>11</u>				45.68	5.32
<u>12</u>				45.70	5.29
<u>13a</u>	C ₉ H ₁₂ O ₈	43.56	4.87	43.50	4.79
<u>13b</u>	C ₁₀ H ₁₄ O ₈	45.81	5.38	45.75	5.33

Synthese von 8c, aber unter Verwendung von Ethoxycarbonylchlorid, und anschließender chromatographischer Reinigung (Eluens: Toluol/Ethylacetat 1:1) in 71%iger Ausbeute erhalten; Schmp. 110-111 °C, $[\alpha]_D^{20} +165.5^\circ$ (c 1, Chloroform), R_F (Toluol/Ethylacetat 1:1) 0.36.

Methyl-5-O-benzyl-8-D-mannofuranosidurono-6,3-lacton-2d (15). Eine durch Rückflußkochen von Zinkchlorid (1.36 g, 10 mmol) in absol. Diethylether (17 mL) erhaltene Lösung wird nach dem Abkühlen tropfenweise in die Suspension von Natriumborodeuterid (0.9 g, 21.5 mmol) in absol. Diethylether (50 mL) gegeben und über Nacht gerührt. Nach Dekantation vom Ungelösten wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand in absol. Tetrahydrofuran (100 mL) aufgenommen. Dazu wird unter Rühren, bei Raumtemperatur, die Lösung von 3 (0.38 g, 1.34 mmol) in Tetrahydrofuran (7 mL) getropft. Nach quantitativer Reduktion [R_F (Toluol/Ethylacetat 4:1) 3: 0.66, 15: 0.45] wird mit verd. Essigsäure versetzt, die Lösung im Vakuum eingengt und der Rückstand mit Dichlormethan digeriert. Nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat, Filtration und Abdampfen des Lösungsmittels wird aus 2-Propanol umkristallisiert. Ausbeute 0.27 g (74%); Schmp. 160-163 °C, $[\alpha]_D^{20} -10.4^\circ$ (c 0.5, Chloroform), R_F (Toluol/Ethylacetat 1:1) 0.26.

Zuordnung von ^{13}C - ^1H -Fernkopplungen: Die am Signal von C-1 durch Wechselwirkung mit Protonen des Furanoseringes verursachten Aufspaltungen sind in den Spektren der Verbindungen 2a, 14a-c und 16 direkt, in denen der Methylglycoside erst nach Entkopplung mit den Protonen des Aglycons isoliert sichtbar. Da die C-1-Signale von 6c, 7c und der an C-2 deuterierten Verbindung 15 identisch sind, kommen - zumindest im Konformationstyp A-1 - nur H-3 und H-4 als Kopplungspartner in Frage. Aus dem Vergleich der Spektren von 7c und 15 ergibt sich außerdem, daß die an den Signalen von C-3 und C-4 beobachtbaren großen Aufspaltungen (5 bis 8 Hz) nur aus der Wechselwirkung mit H-1 resultieren können.

DANK

Wir danken dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung in Wien für finanzielle Unterstützung (Projekte 4528 und 6257C), Herrn Prof. Dr. H. Weidmann für wertvolle Anregungen, den Herren H. Inselsbacher, I. Macher und E. Wanek für präparative Hilfe, Herrn Dr. A. Fürstner für die Überlassung der Verbindung 16 sowie Herrn Doz. Dr. H. Hönig für die Durchführung der Entkopplungsexperimente am Bruker-MSL-300-Gerät.

REFERENZEN UND FUSSNOTEN

1. Die basenkatalysierte β -Eliminierung unter Öffnung des Tetrahydrofuranringes (Ref. 30) stellt eine Konkurrenzreaktion zur nucleophilen Lactonringöffnung dar und begründet die Reduktionswirkung der β -Glucuronide gegenüber Fehling'scher Lösung (Ref. 31).
2. Aus der Gruppe dieser Zielstrukturen mit *gluco*-, *manno*-, *ido*- und *gulo*-Konfiguration sind neben Methyl- α -D- (Ref. 32) und - β -D-glucofuranosidurono-6,3-lacton (Ref. 33), die Methylglycoside des D-Manno- (Ref. 7) und L-Gulofuranurono-6,3-lactons (Ref. 34) beschrieben; das durch Fischer-Glycosidierung von L-Iduronolacton erhaltene Gemisch der Methyl-L-idofuranosidurono-6,3-lactone hatte sich als untrennbar erwiesen (Ref. 35).
3. H. Weidmann, K. Dax und D. Wewerka, Monatsh. Chem., 101, 1831 (1970).
4. Methyl-5-O-benzyl- β -D-glucofuranosidurono-6,3-lacton (6a) läßt sich - mittels Oxidation gefolgt von Zinkborhydrid-Reduktion - an C-2 (Ref. 5), 1,2-O-Isopropyliden- α -D-glucofuranurono-6,3-lacton (2a) - durch Behandlung seines Trifluormethansulfonates ("*Triflates*") mit Natriumtrifluoracetat in N,N-Dimethylformamid bei Raumtemperatur gefolgt von Methanolyse des durch S_N2 -Reaktion gebildeten Trifluoracetates - an C-5 invertieren (Ref. 27).

5. K. Dax, I. Macher und H. Weidmann, J. Carbohydr. Nucleos. Nucleot., 1, 323 (1974).
6. Aus Methyl-5-O-benzyl- β -D-mannofuranosidurono-6,3-lacton (7a) wurde so ein Gemisch aus dem α -Anomeren und dem entsprechenden Methylester erhalten; nach Ethoxycarbonylierung und Hydrierung in Methanol resultierte Methyl-2,3-O-carbonyl- α -D-mannofuranosiduronsäuremethylester (13a); zur Konstitution von 13a vergleiche Ref. 36.
7. H. W. H. Schmidt, Tetrahedron Lett., 235 (1967).
8. W. J. Gensler, F. Johnson und D. E. Sloan, J. Am. Chem. Soc., 82, 6074 (1960).
9. R. Csuk, N. Müller und H. Weidmann, Monatsh. Chem., 115, 93 (1984).
10. H. Weidmann und K. Dax, Monatsh. Chem., 102, 877 (1971).
11. R. Freeman und G. A. Morris, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1978, 684.
12. J. Feeney, D. Shaw und P. J. S. Pauwells, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1970, 554.
13. G. Hägele, Düsseldorf, Privatmitteilung.
14. A. Bax und R. Freeman, J. Am. Chem. Soc., 104, 1099 (1982).
15. N. Cyr und A. S. Perlin, Can. J. Chem., 57, 2504 (1979).
16. So zeigen, z.B., die C-1-Signale der in ihrer Konformation bekannten (Ref. 21 und 22) Methyl-3,6-anhydro- α -L-(Typ A-1) und - β -L-idofuranoside (Typ A-2) die nach diesen Vorstellungen zu erwartenden Aufspaltungen (jeweils nach Entkoppelung der Wechselwirkung mit den Protonen des Aglycons: α -L-Form: Triplett, 2mal 4 Hz; β -L-Form: verbreitertes Singlett).
Als weitere Modelle dienten: Methyl-5-O-benzyl- β -D-mannofuranosidurono-6,3-lacton (7a), dessen 2D-Analogen 15, Methyl-5-O-benzyl- β -D-arabino-hex-2-ulofuranosidurono-6,3-lacton (3), Methyl-5-O-benzyl- β -D-glucofuranosidurono-6,3-lacton (6a), 1,2,5-Tri-O-acetyl- β -D-glucofuranurono-6,3-lacton (16) sowie 1,2-O-Isopropyliden- α -D-gluco- (2a) und - β -L-idofuranurono-6,3-lacton (Ref. 27) (14a), 5-Desoxy-1,2-O-isopropyliden- α -D-xylo-hexofuranurono-6,3-lacton (Ref. 28) (14b) und 1,2-O-Isopropyliden- α -D-xylo-hex-5-ulofuranurono-6,3-lacton (Ref. 29) (14c).
Die Vorgangsweise bei der Zuordnung ist im Anschluß an den experimentellen Teil beschrieben.
17. H. O. Kalinowsky, St. Berger und S. Braun, ¹³C-NMR-Spektroskopie; Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1984, S 475 ff.
18. Manifestiert z.B. in der Varianz der an den Signalen von C-3 und C-4 in den Verbindungen 6c und 7c zu beobachtenden Kopplungen; vergleiche auch die Kopplung zwischen H-1 und H-2 in 8a und 8c mit derjenigen in 8e.

19. Im Vergleich mit dem Konformationstyp A-1 scheint hier die, in D-konfigurierten Isomeren besondere räumliche Nähe zwischen Aglycon und *endo*-ständigem Substituenten an C-5 gravierend.
20. Die früher, ausschließlich auf Basis der H-H-Kopplungen vorgenommene Zuordnung einer 3T_2 -Konformation ¹⁰ ist mit den C-H-Kopplungen nicht kompatibel.
21. P. Köll, H. Komander und B. Meyer, Liebigs Ann. Chem., **1983**, 1310.
22. J. Kopf und P. Köll, Carbohydr. Res., **135**, 29 (1984).
23. Bei den B-L-ido- und α-D-manno-konfigurierten Vertretern sind im direkten Vergleich die von Köll *et al.* aus ¹H-NMR-Daten abgeleiteten bzw. mittels Röntgenstrukturanalyse erfaßten Konformationen der 3,6-Anhydroverbindungen mit denen der hier beschriebenen 6,3-Lactone nicht kongruent.
24. H. Loibner und G. Seidl, Chromatographia, **12**, 600 (1979).
25. R. Albert, K. Dax, R. Pleschko und A. E. Stütz, Carbohydr. Res., **137**, 282 (1985).
26. H. Weidmann, D. Wewerka und N. Wolf, Monatsh. Chem., **99**, 509 (1968).
27. R. Csuk, H. Hönig, J. Nimpf und H. Weidmann, Tetrahedron Lett., **21**, 2135 (1980).
28. K. Dax, A. P. Rauter, A. E. Stütz und H. Weidmann, Liebigs Ann. Chem., **1981**, 1768.
29. K. Dax und H. Weidmann, Carbohydr. Res., **25**, 363 (1972).
30. K. Dax, N. A. Gassner und H. Weidmann, Liebigs Ann. Chem., **1977**, 169.
31. K. Dax und H. Weidmann, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., **33**, 189 (1976).
32. E. M. Osman, K. C. Hobbs und W. E. Walston, J. Am. Chem. Soc., **73**, 2726 (1951).
33. L. N. Owen, S. Peat und W. J. G. Jones, J. Chem. Soc., 339 (1941).
34. I. Macher, K. Dax, H. Inselsbacher und H. Weidmann, Carbohydr. Res., **77**, 225 (1979).
35. I. Macher, K. Dax, E. Wanek und H. Weidmann, Carbohydr. Res., **80**, 45 (1980).
36. A. S. Perlin, Can. J. Chem., **42**, 1365 (1964).
37. W. Korytnyk und J. A. Mills, J. Chem. Soc., 646 (1959).