

Konformationsuntersuchungen an D-Glucofuranosiduronolactonen

(Reaktionen der Glucuronsäure, 5. Mitt.¹)

Von

H. Weidmann* und **K. Dax****

Aus dem Institut für Organische Chemie
und Organisch-chemische Technologie der Technischen Hochschule Graz

Mit 3 Abbildungen

(Eingegangen am 2. November 1970)

Conformational Studies of D-Glucofuranosiduronolactones

The I.R.-spectra of various glucuronides indicate different types of hydrogen bonding affecting the rates of acylation reactions. NMR-investigations show for 1.2-isopropylidene and methyl- α -D-glucurone a T_2^3 conformation of the tetrahydrofurane rings. For methyl- β -D-glucurone no distinction between T_2^3 - and E_2 -conformation was possible. These results allow the interpretation of the I.R.-measurements and explain the differences of lactone ring stabilities of such compounds.

Die IR-Spektren einiger Glucuronide zeigen die Anwesenheit verschiedenartiger Wasserstoffbrückenbindungen, welche die unterschiedliche Reaktionsfähigkeit bei Acylierungen bedingen. Durch NMR-Untersuchungen konnte für 1.2-Isopropyliden- und Methyl- α -D-glucuron eine T_2^3 -Konformation des THF-Ringes ermittelt werden. Für Methyl- β -D-glucuron konnte zwischen einer T_2^3 - und E_2 -Konformation nicht unterschieden werden. Diese Ergebnisse erlauben die Interpretation der IR-Messungen und erklären die Unterschiede in den Lactonringstabilitäten dieser Verbindungen.

Einleitung

Die einfachsten D-Glucofuranosiduronsäure-6.3-lactone, wie das 1.2-Isopropyliden- α -D-^{2, 3}, das Methyl- β -D-^{2, 4, 5, 6}, und das Methyl-

* Herrn Prof. Dr. A. v. Wacek zum 75. Geburtstag in Freundschaft und Verehrung gewidmet.

** Auszug aus der Dissertation, Technische Hochschule in Graz, 1970.

¹ 4. Mitt.: H. Weidmann, K. Dax und D. Wewerka, Mh. Chem. **101**, 1831 (1970).

² L. N. Owen, S. Peat und W. J. G. Jones, J. Chem. Soc. [London] **1941**, 339.

³ H. Weidmann, Ann. Chem. **679**, 178 (1964).

α -D-glucuron^{4, 5, 6} sind als Folge ihres anomalen Reaktionsverhaltens wiederholt Gegenstand von Untersuchungen gewesen.

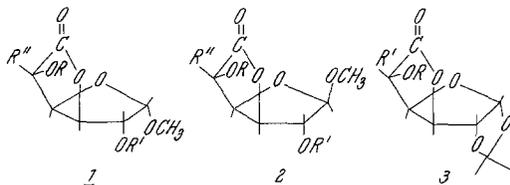
Besonders bemerkenswert sind dabei die schon frühzeitig erkannten, stark verschiedenen Lactonringstabilitäten innerhalb dieser Verbindungsklasse⁴, welche nicht a priori aus den geringen strukturellen Verschiedenheiten abgeleitet werden können, sowie ihre Fähigkeit, alkalische Cu(II)-Salzlösungen^{2, 4} zu reduzieren, für die bis jetzt keine Erklärung gefunden wurde.

Es schien also eine eingehende Untersuchung der strukturellen Verhältnisse und ihres Einflusses auf die Reaktionen solcher Verbindungen angezeigt.

IR-Messungen

In der vorangegangenen Mitteilung¹ haben wir die Synthese aller strukturell möglichen monoacylierten Methyl- β - und Methyl- α -D-glucuronide unter Verwendung von Kohlensäureesterchloriden beschrieben.

Formelschema 1



1: R = R' = R'' = H

1a: R = CäO, R' = R'' = H

1b: R = CbO, R' = R'' = H

1c: R = R'' = H, R' = CäO

1d: R = R' = H, R'' = D

2: R = R' = R'' = H

2a: R = CäO, R' = R'' = H

2b: R = CbO, R' = R'' = H

2c: R = R'' = H, R' = CäO

2d: R = R' = H, R'' = D

3: R = R' = H

3d: R = H, R' = D

CäO = Carbäthoxy-

CbO = Carbobenzoxy-

An den Verbindungen **1 a**, **1 b**, **2 b** und **3** sowie **1 c** und **2 c** wurden zum Nachweis intramolekularer Wasserstoffbrückenbindungen IR-Messungen im Absorptionsbereich der O—H-Grundvalenzschwingung zwi-

⁴ E. M. Osman, K. C. Hobbs und W. E. Walston, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 2726 (1951).

⁵ J. E. Cadotte, F. Smith und D. Spriestersbach, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 1501 (1952).

⁶ G. N. Bollenback, J. W. Long, D. G. Benjamin und J. A. Lindquist, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 3310 (1955).

schen 3300 und 3700 cm^{-1} durchgeführt. Unter Annahme einer Standardfrequenz von 3629 cm^{-1} für nicht assoziierte, sekundäre OH-Gruppen⁷ ergeben sich durch Differenzbildung mit den gefundenen, konzentrationsunabhängigen Absorptionsfrequenzen die in Tab. 1 angeführten bathochromen Verschiebungen ($\Delta \nu$).

Tabelle 1

	ν	$\Delta \nu$	$r_{\text{O} \dots \text{H}}$ (ber.)	$r_{\text{O} \dots \text{H}}$ (gem.)
1a	3553	76	1.9	2.0
1b	3552	77	1.9	2.0
2b	3585	44	2.3	2.4
1c	3586	43	2.3	2.3
3	3582	47	2.25	2.3
2c	3576	53	2.15	2.2

Die Messungen erfolgten in $5 \cdot 10^{-3}$ molaren Lösungen in Tetrachloräthylen an einem IR-Spektrographen der Fa. Perkin-Elmer, Modell 221.

Die Beeinflussung der Bindungsstärke intramolekularer Wasserstoffbrücken in 1.2-Diolen durch Veränderungen der molekularen Geometrie wurde von *Brutcher* und *Bauer*⁸, in Abwandlung einer von *L. P. Kuhn*⁹ bereits 1952 aufgestellten Beziehung, empirisch erfaßt. Aus der bathochromen Verschiebung ($\Delta \nu$) läßt sich danach ein O...H-Abstand ($r_{\text{O} \dots \text{H}}$) errechnen, welcher die Angabe des durch die beiden C—O-Bindungen gebildeten Diederwinkels erlaubt. An cyclischen vicinalen Diolen kann man damit bereits eine partielle konformative Zuordnung von vier benachbarten Ringatomen in solchen Systemen treffen.

In Anwendung dieser Vorstellungen ergeben sich für die Verbindungen **1a** und **1b** mit $\Delta \nu = 76$ bzw. 77 cm^{-1} O...H-Abstände von 1.9 Å, was bei Annahme einer H-Brücke von OH-2 zur *cis*-ständigen glykosidischen Methoxylgruppe am *Dreiding*-modell einem Diederwinkel von 35° entspricht. Unter gleichen Voraussetzungen ist der an Verbindung **2b** gefundene $\Delta \nu$ -Wert von 44 cm^{-1} überraschend. Der daraus errechnete $r_{\text{O} \dots \text{H}}$ von 2.3 Å erscheint nur mit einer H-Brücke zum Tetrahydrofuran-sauerstoff vereinbar¹⁰.

⁷ *M. Tichy*, *Adv. Org. Chem.* **5**, 115 (1965); *C. A. Coulson*, *Research* **10**, 149 (1957); *L. P. Kuhn*, *P. von R. Schleyer*, *W. F. Baitinger* und *L. Ebersson*, *J. Amer. Chem. Soc.* **86**, 650 (1964); *A. R. H. Cole* und *P. R. Jefferies*, *J. Chem. Soc. [London]* **1956**, 4391; *S. J. Angyal* und *R. M. Hoskinson*, *J. Chem. Soc.* **1962**, 2991; *S. A. Barker*, *J. S. Brimacombe*, *A. B. Foster* und *D. H. Whiffen*, *Tetrahedron* **7**, 10 (1959).

⁸ *F. V. Brutcher, Jr.*, und *W. Bauer, Jr.*, *J. Amer. Chem. Soc.* **84**, 2236 (1962).

⁹ *L. P. Kuhn*, *J. Amer. Chem. Soc.* **74**, 2492 (1952).

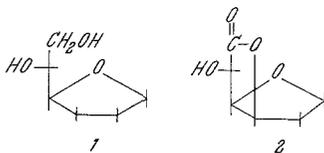
¹⁰ *J. Bartsch* und *V. Prey*, *Ann. Chem.* **717**, 198 (1968).

Die Interpretation der bathochromen Verschiebungen in den Verbindungen **1 c**, **2 c** und **3** ist wegen der fast gleichen Abstände des 5-OH-Protons vom Lactoncarbonyl- bzw. vom Tetrahydrofuran-Sauerstoff kaum möglich. Unter Berücksichtigung der sehr verschiedenen Lactonringstabilitäten in **1 c** und **2 c** ($1 c \ll 2 c$), welche eine Folge verschieden starker Verdrillungen dieser bicyclischen Ringsysteme sein müssen, ist jedoch eine H-Brücke zum THF-Sauerstoff wahrscheinlicher. Zusätzlich ist aus der Geometrie der Orbitale der freien Elektronenpaare eine günstigere Überlappungsmöglichkeit mit denjenigen des letzteren gegeben.

Eine genaue Erfassung der Verhältnisse ist jedoch nur durch eine exakte Konformationsanalyse möglich. Unter Zusammenfassung der IR-Ergebnisse läßt sich jedoch bereits verstehen, daß Verbindung **1** am OH-2 eine höhere Reaktivität bei der Acylierung besitzt als **2**, was mit Befunden von *Foster et al.*¹¹ über die größere Acylierungsgeschwindigkeit wasserstoffbrückengebundener Hydroxyle im Einklang ist. Bezüglich der höheren Reaktivität der Hydroxyle an C-5 gegenüber denjenigen an C-2 in beiden Substraten sind zusätzlich induktive und sterische Effekte anzunehmen. Zur Klärung dieses Problems sind weitere Untersuchungen an Substraten anderer Konfiguration erforderlich.

In diesem Zusammenhang scheint erwähnenswert, daß die allgemein benutzte Kombination eines *Haworth'schen* Tetrahydrofuranringes mit der *Fischer'schen* Projektion der Seitenkette, wie in Hexafuranosen (Formel 1), bei Hexofuranuronsäurelactonen (Formel 2) bzw. bei 6.3-Anhydrohexofuranosen zu falschen Vorstellungen über die Konfiguration von C-5 führen kann.

Formelschema II

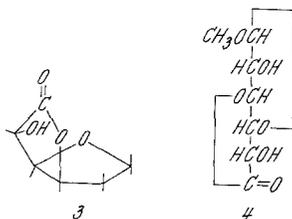


Die in solchen Formeln enthaltene Unzulänglichkeit kommt dadurch zustande, daß die von der *Fischer'schen* Konvention geforderte zweidimensionale Darstellung des ankondensierten Lacton- bzw. Anhydroringes durch die Kombination mit dem räumlich gezeichneten THF-Ring unzulässigerweise einen dreidimensionalen Charakter erhält. Eine Betrachtung der Verhältnisse am Stereomodell zeigt, daß zum 6.3-Ringschluß die von der *Fischer'schen* Konvention geforderte Anordnung der Seitenkette eine Drehung um die C-4/C-5-Bindungsachse erfahren muß, so daß Formel 2 die spiegelbildliche Konfiguration an C-5 vortäuscht.

¹¹ *K. W. Buck, J. M. Duxbury und A. B. Foster, Carbohydr. Res. 2, 122 (1966).*

Zur Vermeidung dieser Schwierigkeit schlagen wir vor, grundsätzlich eine räumliche Darstellung solcher Strukturen nach Art der Stereoformel 3 bzw. die konsequente *Fischersche* Schreibweise (Formel 4) zu verwenden.

Formelschema III



NMR-Untersuchungen

Im Gegensatz zu pyranoiden Kohlehydratderivaten mit ihrer beschränkten Zahl von Konformeren sind Untersuchungen an Furanosen durch die viel größere konformative Variationsmöglichkeit prinzipiell erschwert¹². Trotz der Beschränkung der möglichen Anordnungen¹³ in mehrcyclischen Strukturen, wie den vorliegenden Glucuroniden, sind aber die Unterschiede in den chemischen Verschiebungen meist in der gleichen Größenordnung wie die Kopplungskonstanten. Dieser Schwierigkeit wird im allgemeinen durch geeignete Substitution bzw. Einsatz hochauflösender Geräte Rechnung getragen¹⁴.

Da nach unseren Befunden aus Leitfähigkeitsmessungen eine Substitution an den vorliegenden Glucuroniden zu nachhaltigen Stabilitätsänderungen führte¹, schien eine Vermessung der unsubstituierten Verbindungen 1, 2 und 3 in einem gemeinsamen Lösungsmittel angezeigt. Die nachfolgend abgebildeten Ausschnitte der 220-MHz-Spektren* zeigen die Ringprotonenresonanzen in der für eine Analyse notwendigen Auflösung.

NMR-Spektren

Die Aufnahme dieser Spektren erfolgte in d_5 -Pyridin als Lösungsmittel mit *TMS* als innerem Standard an einem 220-MHz-Gerät der Fa. Varian.

* Wir sind den Herrn Dr. *W. Merz* und Dr. *W. Brügel* von der BASF für die Aufnahme dieser Spektren sehr zu Dank verpflichtet.

¹² *K. S. Pitzer* und *W. E. Donath*, *J. Amer. Chem. Soc.* **81**, 3213 (1957); *E. L. Eliel*, *N. L. Allinger*, *S. J. Angyal* und *G. A. Morrison*, „Conformational Analysis“, Interscience (New York, 1965), Kap. 4.

¹³ *C. T. Bishop* und *F. P. Cooper*, *Canad. J. Chem.* **41**, 2743 (1963).

¹⁴ *L. D. Hall*, *Adv. Carbohydr. Chem.* **19**, 51 (1964).

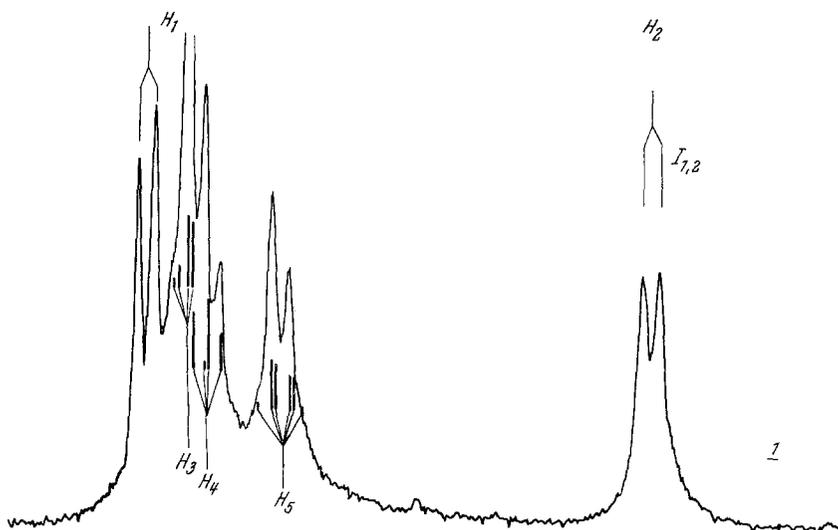


Abb. 1

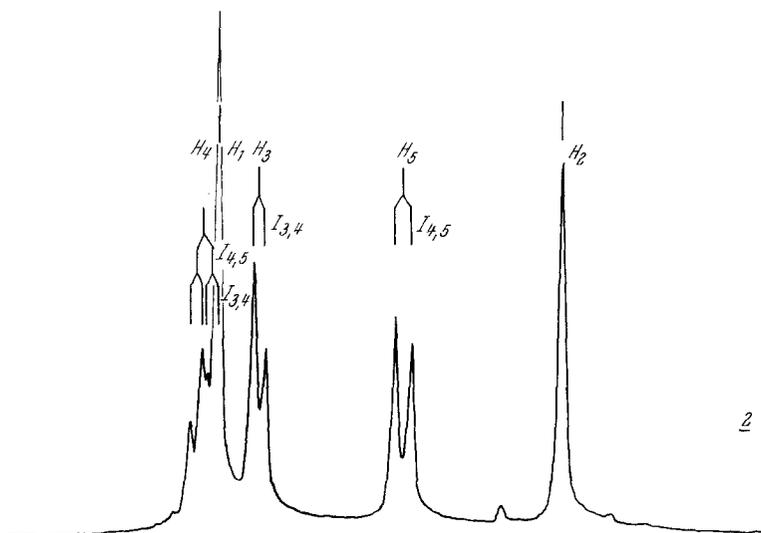


Abb. 2

Die Zuordnung der Protonen an C-1, C-2 und C-4 war auf Grund der charakteristischen Verschiebungen von H-1 und H-2¹⁵ und der auftreten-

¹⁵ R. J. Abraham, L. D. Hall, L. Hough und K. A. McLauchlan, J. Chem. Soc. [London] **1962**, 3699.

den Multiplizitäten an allen Verbindungen sofort möglich. Zur Zuordnung der restlichen Signale wurden die NMR-Aufnahmen der entsprechenden am C-5 deuterierten Glucuronide **1 d**, **2 d** und **3 d** in Pyridin herangezogen* (Tab. 2).

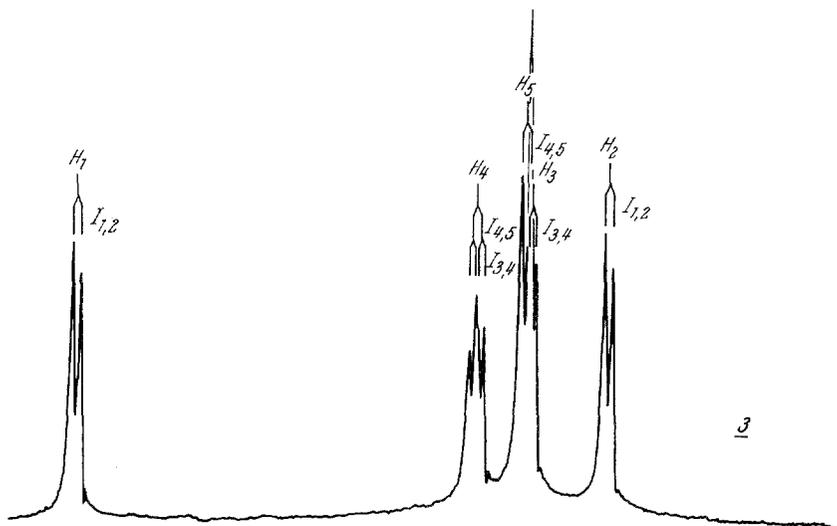


Abb. 3

Abb. 1—3. NMR-Spektren

Wie aus den Abbildungen ersichtlich, konnten die Spektren der Verbindungen **2** und **3** nach erster Ordnung analysiert und die Richtigkeit der Interpretation durch das Computerprogramm LAOCN 3¹⁶ bestätigt werden. Die angegebene Analyse des Spektrums von **1** wurde mit Hilfe des gleichen Programmes ausgeführt**

Das Spektrum von Verbindung **3**, in welchem die Zuordnung von H-1 und H-2 direkt auch im 60 MHz-Bereich durch Spinentkopplung erfolgte, bestätigte im wesentlichen das Ergebnis von *Abraham et al.*¹⁵ an 1.2-Iso-propyliden-5-O-tosyl- α -D-glucuron.

Nach der Korrektur der Kopplungskonstanten $J_{1,2}$ (+ 1 Hz)¹⁷ konnten mit Hilfe der *Karplusgleichung*¹⁸ unter Heranziehung der für verschiedene Konformationen errechneten Diederwinkel¹⁹ dem 1.2-Iso-

* Die Beschreibung dieser Verbindungen erfolgt in einer späteren Mitteilung.

** Wir danken dem Rechenzentrum Graz für die uns zur Verfügung gestellte Computerzeit.

¹⁶ A. A. *Bothner-By* und S. *Castellano*, Mellon Institute, Pittsburgh, Pa.

¹⁷ J. D. *Stevens* und H. G. *Fletcher*, J. Org. Chem. **33**, 1799 (1968).

¹⁸ M. *Karplus*, J. Chem. Physics **30**, 11 (1959).

¹⁹ J. B. *Hendrickson*, J. Amer. Chem. Soc. **83**, 4537 (1961); R. J. *Abraham* und K. A. *McLauchlan*, Mol. Physics **5**, 513 (1962).

Tabelle 2. Chemische Verschiebungen (δ in ppm)

	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	
1	5.20	4.63	5.16	5.14	5.06	<i>Me</i> : 3.39
2	5.40	4.77	5.34	5.42	5.08	<i>Me</i> : 3.45
3	6.05	4.91	5.07	5.19	5.08	<i>Me</i> ₂ C: 1.31, 1.52
1d	5.30	4.71	5.24	5.24		<i>Me</i> : 3.52
2d	5.40	4.77	5.24	5.35		<i>Me</i> : 3.42
3d	6.19	5.00	5.09	5.35		<i>Me</i> ₂ C: 1.33, 1.50

Kopplungskonstanten (J , in Hz) und Diederwinkel (ϕ in $^\circ$)

	$J_{1,2}$	$\phi_{1,2}$	$J_{2,3}$	$\phi_{2,3}$	$J_{3,4}$	$\phi_{3,4}$	$J_{4,5}$	$\phi_{4,5}$
1	4.2	35 $^\circ$	< 1.0		\sim 3.0	52 $^\circ$	4.3	42 $^\circ$
2	< 0.5		< 0.5		4.7	40 $^\circ$	6.5	25 $^\circ$
3	3.8	39 $^\circ$	< 0.5		2.9	52 $^\circ$	4.1	43 $^\circ$
1d	4.2	35 $^\circ$	< 1.0		0	41 $^\circ$		
2d	< 0.5		< 0.5		4.7	40 $^\circ$		
3d	3.8	39 $^\circ$	< 0.5		3.0	52 $^\circ$		

propyriden- und dem Methyl- α -D-glucuron eine T₂³-Konformation¹³ des Tetrahydrofuranringes in Lösung eindeutig zugeordnet werden. Für Methyl- β -D-glucuron kann auf Grund der kleinen Kopplungskonstanten $J_{1,2}$ und $J_{2,3}$ zwischen einer T₂³- und E₂-Konformation nicht unterschieden werden.

Unter der Annahme, daß die aus den Kopplungskonstanten $J_{3,4}$ und $J_{4,5}$ errechneten Diederwinkel im wesentlichen die relativen Stabilitäten der Lactonringe beeinflussen, ergibt sich aus Tab. 2 in Übereinstimmung mit früheren Befunden¹ auch aus den NMR-Messungen die größere Stabilität von **2** gegenüber **1**. Für die tricyclische Verbindung **3** sind offenbar zusätzliche Faktoren mitbestimmend, so daß ein direkter Vergleich nicht möglich ist.

Die aus den IR-Messungen allein nicht zu interpretierende Wasserstoffbrückenbindung, die von OH-5 ausgeht, findet durch die Kenntnis der Konformationen eine zwanglose Erklärung. Danach ergibt sich für alle drei Verbindungen eine H-Brücke von OH-5 zum THF-Sauerstoff mit den in Tab. 1 angegebenen $r_{O \dots H}$ -Werten.

Unser Dank gilt den Herren Dr. D. Wewerka und Dipl.-Ing. H. Hönig für die Aufnahme der 60 MHz-Spektren. Dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung in Wien danken wir für die großzügige finanzielle Unterstützung im Rahmen des Forschungsförderungsprojektes Nr. 685.