

## ZUCKERSULFONSÄUREN.

### TEIL I. MÖGLICHKEITEN DER KONFORMATIONSANALYSE DURCH $^{35}\text{S}$ -BISULFITADDICTION AN HEX-5-ENOPYRANOSIDE\*

JOCHEN LEHMANN UND WOLFGANG WECKERLE

*Chemisches Laboratorium der Universität, D-78 Freiburg i. Br. (Deutschland)*

(Eingegangen am 11. Juni 1971; angenommen am 23. August 1971)

#### ABSTRACT

In the free-radical addition of bisulfite to methyl 6-deoxy-hex-5-enopyranosides, which yields pairs of 5-epimeric methyl 6-deoxyglycopyranoside 6-sulfonates, it is found that proportionality exists between the ratios of 5-epimers formed and the relative conformational stability of the respective hex-5-enopyranosides (*e.g.* 1) or the intermediary free-radical methyl 6-deoxyglycopyranoside 6-sulfonates (*e.g.* 1a) formed during the addition reaction. Starting with five different methyl 6-deoxy-hex-5-enopyranosides, the ratios of glycopyranoside 6-sulfonates were determined by using  $^{35}\text{S}$ -labelled compounds; the differences in free energy were computed from these data. By means of the trial-and-error method, using known interaction energies and the measured differences in free energy between the pairs of diastereomers, new values for the absolute anomeric effect in methyl glycopyranosides have been calculated. The values (kcal/mole) are  $\Delta G = -0.75$  for  $\text{OCH}_3$  axial-OH axial;  $-0.53$  for  $\text{OCH}_3$  axial-OH equatorial;  $+0.53$  for  $\text{OCH}_3$  equatorial-OH equatorial; and  $+0.75$  for  $\text{OCH}_3$  equatorial-OH axial. On the same basis, interaction energies for the glycosidic  $\text{OCH}_3$  group were calculated as follows: with H (1,3-diaxial),  $+0.45$ ; with OH (1,3-diaxial),  $+2.8$ ; and with OH (1,2-gauche),  $+0.70$ . In the course of these studies, methyl 6-deoxy-6-ido- $\alpha$ -D-galactopyranoside, methyl 2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-deoxy-6-ido- $\alpha$ - and  $\beta$ -D-galactopyranoside, and methyl 2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-deoxy- $\alpha$ - and  $\beta$ -L-arabino-hex-5-enopyranoside were synthesised.

#### ZUSAMMENFASSUNG

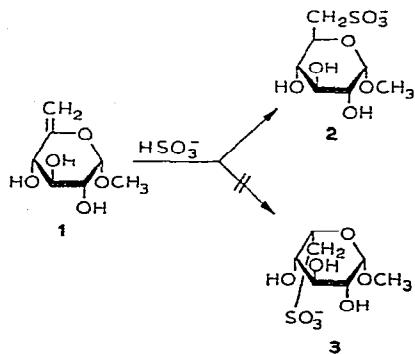
Die radikalische Addition von Bisulfit an Methyl-6-desoxy-hex-5-enopyranoside führt theoretisch zu jeweils einem Paar 5-epimerer Methyl-6-desoxyglykopyranosid-6-sulfonate. Es wurde gefunden, daß Proportionalität zwischen dem Mengenverhältnis der Epimeren und der relativen konformeren Stabilität der Ausgangsverbindungen (z.B. 1) bzw. der bei der Addition auftretenden Intermediärradikale (z. B. 1a) besteht. Ausgehend von fünf verschiedenen Hex-5-enopyranosiden wurde das Mengenverhältnis der entstehenden Methyl-6-desoxy-glykopyranosid-6-sulfonate durch Radiomarkierung mit  $^{35}\text{S}$  bestimmt. Die sich daraus ergebenden Differenzen

\*Herrn Prof. M. Stacey in Verehrung zum 65. Geburtstag gewidmet.

der freien Energie wurden mit Hilfe der Trial-and-error-Methode auf der Basis bekannter Werte der Wechselwirkungsenergien zur Festsetzung neuer Parameter verwendet. Es handelt sich hierbei um die vier möglichen anomeren Effekte bei Methyl-glykopyranosiden (in kcal/Mol): A. 1-axial-2-axial -0,75; B. 1-axial-2-äquatorial -0,53; C. 1-äquatorial-2-äquatorial +0,53; D. 1-äquatorial-2-axial +0,75; sowie um die Wechselwirkungsenergien der glykosidischen Methoxy-Gruppe (in kcal/Mol): Mit einem Wasserstoffatom 1,3-diaxial +0,45; mit einer Hydroxy-Gruppe 1,3-diaxial +2,8 und 1,2-gauche +0,7. Im Rahmen dieser Arbeit wurden folgende neue Verbindungen synthetisiert: Methyl-6-desoxy-6-jod- $\alpha$ -D-galaktopyranosid, Methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-desoxy-6-jod- $\alpha$ - und - $\beta$ -D-galaktopyranosid sowie Methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-desoxy- $\alpha$ - und - $\beta$ -L-arabino-hex-5-enopyranosid.

#### EINFÜHRUNG

Im Rahmen von Untersuchungen über die Sulfolipide der Chloroplastenmembran wurde in einer früheren Arbeit<sup>1</sup> gezeigt, daß Methyl-6-desoxy- $\alpha$ -D-xylo-hex-5-enopyranosid (**1**) in einer radikalischen Reaktion Bisulfit addiert. Es entstand dabei Methyl-6-desoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosid-6-sulfonat (**2**). Die Reaktion verlief bei Raumtemperatur und einem pH-Wert von etwa 6,5 sehr rasch (<1 min). Sie war bei geringem Überschuß an Bisulfit quantitativ in Bezug auf das eingesetzte ungesättigte Glykosid **1**. Auffallend war, daß von den beiden zu erwartenden 5-epimeren Produkten, der bereits genannten Verbindung **2** und dem Methyl-6-desoxy- $\beta$ -L-idopyranosid-6-sulfonat (**3**) nur **2** nachgewiesen und isoliert werden konnte. Die Ausbeute

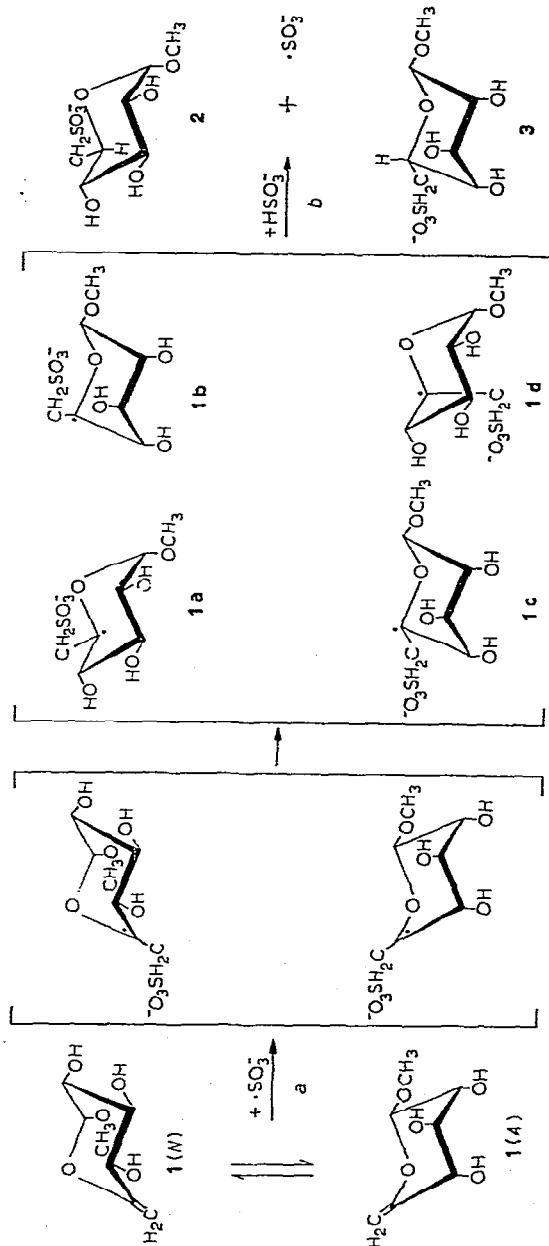


Schema 1

betrug 85 %. In der vorliegenden Arbeit können wir zeigen, daß die Addition im Rahmen der Meßgenauigkeit stereospezifisch ist. Mit Hilfe sehr empfindlicher Nachweismethoden für <sup>35</sup>S-markierte Produkte kann in dem beschriebenen Reaktionsansatz keine Verbindung **3** gefunden werden. Die Bildung von **2** ist irreversibel. In unmarkiertem Reaktionsmedium wird zum Beispiel aus <sup>35</sup>S-markiertem **2** keine Spur einer wie auch immer gearteten Schwefelverbindung, etwa  $^{35}\text{SO}_3^{2-}$  oder  $^{35}\text{SO}_4^{2-}$ , freigesetzt.

## DISKUSSION

Das in der Einführung beschriebene Ergebnis zeigt, daß das Produktverhältnis einen deutlichen Zusammenhang mit den konformativen Stabilitäten von **2** und **3** aufweist. In einem analogen Fall, bei der Addition von Thioessigsäure an 1-Methy-

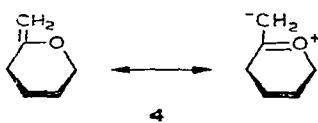


Schema 2

len-4-*t*-butyl-cyclohexan, weist Bordwell *et al.*<sup>2</sup> auf den Zusammenhang zwischen der Stereoselektivität der Reaktion und dem Stabilitätsunterschied von *trans*- (92 %) und *cis*-Produkt (8 %) hin. Da das Mengenverhältnis der Reaktionsprodukte jedoch nur bei thermodynamisch kontrollierten Reaktionen von der konformativen Stabilität dieser Produkte abhängen kann, sollen zuerst die möglichen Wege der Additionsreaktion aufgezeigt werden.

Die Ausgangsverbindung **1** liegt in wässriger Lösung in Form zweier Konformerer vor, **1(N)** und **1(A)**. Diese reagieren mit dem vorhandenen Startradikal<sup>3</sup> ·SO<sub>3</sub><sup>-</sup> im Additionsschritt *a* unter Bildung radikalischer Zwischenstufen, die der Anschaulichkeit wegen als zunächst planar\* angesehen werden. Die Aktivierungsenergie für diesen Additionsschritt und Bildung eines planaren Intermediärradikals ist sicher bei beiden Konformeren gleich groß, da die exocyclische Methylengruppe die gleiche chemische Umgebung aufweist\*\*. Die Sulfomethyl-Gruppe weicht nun entweder in die äquatoriale Position aus (**1a** bzw. **1c**) oder aber sie wird in die axiale Lage gezwungen (**1b** bzw. **1d**). Die Gleichgewichtseinstellung zwischen **1a** und **1b** bzw. **1c** und **1d** entspricht der Inversion am Kohlenstoffradikal<sup>4</sup>, vergleichbar der Inversion am Stickstoff oder an Carbanionen, und erfolgt sehr schnell, dürfte mithin thermodynamisch kontrolliert sein und ganz auf Seiten der Radikale mit äquatorialer Sulfomethylgruppe (**1a** und **1c**) liegen.

Wenn für den Abstraktionsschritt *b* eine genügend hohe Aktivierungsenergie angenommen wird (Fall I), so können sich **1a** und **1c** zugunsten der konformativ stabilsten Anordnung (**1a**) ins Gleichgewicht setzen, bevor eine Fixierung der Konfiguration am Kohlenstoffatom 5 durch Absättigen mit Wasserstoff erfolgt. Nach dem Curtin-Hammett'schen Prinzip<sup>6</sup> hängt dann das Verhältnis der Reaktionsprodukte allein vom Energieunterschied der Übergangszustände **1a**→**2** bzw. **1c**→**3** ab. Wohl wissend, daß es sich um eine grobe Vereinfachung der tatsächlichen Verhältnisse



\*Über die tatsächliche Struktur freier Kohlenstoffradikale können noch keine allgemein gültigen Aussagen gemacht werden<sup>4</sup>. Ein planares Intermediärradikal als Reaktionspartner beim Abstraktionsschritt *b* kann jedoch aus folgenden Gründen ausgeschlossen werden: Bei einem solchen sollte die Absättigung mit Wasserstoff aus der exo-Position gegenüber der Absättigung aus der endo-Position heraus begünstigt sein (steric approach control<sup>5</sup>). Im Gegensatz zum experimentellen Ergebnis sollte also bei der beschriebenen Reaktion viel Produkt der L-Reihe (**3**) neben wenig der D-Reihe (**2**) entstehen. Es entsteht aber nur **2**, ähnlich wie bei der Addition von Thioessigsäure an 1-Methylen-4-*t*-butyl-cyclohexan nur 8% *cis*-Produkt (exo-Angriff) neben 92% *trans*-Produkt (endo-Angriff) gebildet werden<sup>2</sup>.

\*\*Obwohl die konformative Stellung der exocyclischen CH<sub>2</sub>-Gruppe relativ zu den Substituenten am Kohlenstoffatom 4 nicht bekannt ist, darf angenommen werden, daß das mesomere enolische System **4** in einer weitgehend planaren Anordnung vorliegt. Damit haben sowohl eine axiale als auch eine äquatoriale Hydroxy-Gruppe am Kohlenstoffatom 4 die gleiche Relation zur Methylengruppe.

handeln kann, nehmen wir an, daß die Energiedifferenz zwischen den Übergangszuständen\* sich nicht wesentlich von der Energiedifferenz zwischen den Intermediär-radikalen unterscheidet<sup>2,7</sup>.

Ist hingegen die Aktivierungsenergie für den Abstraktionsschritt *b* sehr klein, verläuft also die Fixierung der Konfiguration am Kohlenstoffatom 5 schneller als die Konformationseinstellung **1a**-**1c** (Fall II), so ist das Curtin-Hammett'sche Prinzip nicht anwendbar und das Produktverhältnis repräsentiert das Konformerengleichgewicht **1(N)**-**1(A)** der Ausgangsverbindung **1**.

Für die in dieser Arbeit angestellten Betrachtungen ist es unerheblich, nach welcher der beiden Möglichkeiten die Additionsreaktion verläuft\*\*. Als Grundlage für alle weiteren Überlegungen können sowohl die Intermediärradikale vom Typ **1a** und **1c** als auch die Konformeren vom Typ **1(N)** und **1(A)** der ungesättigten Ausgangsverbindungen dienen.

Durch Messungen und Berechnungen ermittelte Angyal<sup>10</sup> die Differenzen an freier Energie zwischen alternativen Konformerenpaaren von Hexopyranosiden und weiter ihre relativen Energieinhalte. Seine Untersuchungen erlaubten ferner die Zuordnung bestimmter Beträge für die Wechselwirkungsenergien\*\*\* zwischen den üblichen Substituenten -H, -OH und -CH<sub>2</sub>OH an einem Hexopyranosering in der Sesselform. Diese Werte sind in Tabelle I zusammengefaßt. Zusätzlich wurde dem

TABELLE I

WECHSELWIRKUNGSENERGIEN<sup>a</sup> ZWISCHEN SUBSTITUENTEN AM HEXOPYRANOSERING NACH ANGYAL<sup>10</sup>

	<i>a OH</i>	<i>e OH</i>	<i>a CH<sub>2</sub>OH</i> (CH <sub>3</sub> )
<i>a H</i>	0,45		0,9
<i>a OH</i>	1,5	0,35	2,5
<i>e OH</i>	0,35	0,35	0,45
<i>e CH<sub>2</sub>OH</i> (CH <sub>3</sub> )	0,45	0,45	

<sup>a</sup>In kcal/Mol.

anomeren Effekt<sup>11</sup> je nach Relation der Substituenten an Kohlenstoffatom 1 und 2 bestimmte Energiebeträge zugeordnet, die nach Angyal<sup>10</sup> bis heute nicht gesichert sind. Die der Konformationsanalyse an Pyranosiden und Pyranosederivaten in Lösung

\*Die Aktivierungsenergien im Schritt *b* sollten für **1a** und **1c** annähernd gleich sein, da der in beiden Fällen gleiche chemische Faktor, die Spaltung der S-H- und Bildung der C-H-Bindung, gegenüber dem sterischen Faktor, dem Angriff aus der endo- oder exo-Position heraus, überwiegt. Würde der sterische Faktor stärker ins Gewicht fallen, so dürfte die Addition von Bisulfit an **1** nicht mit der beobachteten Stereospezifität verlaufen.

\*\*Die Autoren geben **1** den Vorzug. Die Aktivierungsenergie für den Abstraktionsschritt *b* dürfte bei stabilisierten Intermediärradikalen<sup>8</sup> relativ hoch sein<sup>9</sup> und die Aktivierungsenergie für die Konformationsumkehr bei Radikalen des Typs **1a** und **1c** ist sicher der beim Cyclohexan (~10 kcal/Mol) vergleichbar.

\*\*\*Gemeint ist die nichtbindende Wechselwirkungsenergie, wobei die stabilisierenden Beträge negatives, die destabilisierenden positives Vorzeichen haben.

zu Grunde liegenden Meßmethoden\* waren bisher die klassische Bestimmung der Komplexbildung von Pyranosen in Cuprammoniumlösung<sup>13</sup> sowie von Cycliten in Boratlösung<sup>14</sup> und heute weitgehend die Auswertung von N.m.r. -Spektren von Pyranosen und Pyranosederivaten<sup>15</sup>. Die in dieser Arbeit beschriebene Methode stellt eine neue Möglichkeit dar, Konformationsanalyse an Pyranosen und deren Derivaten zu betreiben.

TABELLE II

ADDITIONSPRODUKTE UND QUANTITATIVE AUSWERTUNG DER RADIKALISCHEN ADDITION VON BISULFIT-<sup>35</sup>S AN METHYL-6-DESOXYHEX-5-ENO PYRANOSIDE

Ausgangsprodukte: Methyl-6-desoxyhex-5-enopyranosid	<sup>35</sup> S-Additionsprodukte: Methyl-6-desoxyhexopyranosid-6-sulfonat- <sup>35</sup> S	Menge <sup>a,b</sup>	R <sub>F</sub> -Wert <sup>c</sup>	Differenzender freien Energie <sup>d</sup>	
				Gefunden	Berechnet
α-D-xylo <sup>16</sup> (1)	α-D-Glucosid (2) β-L-Ido (3)	1.047	0,55		2,08
β-D-xylo <sup>16</sup> (4)	β-D-Glucosid (5) α-L-Ido <sup>e</sup> (6)	698 50	0,54 0,60	1,56	1,62
β-L-arabino (7)	α-D-Galactosid (8) β-L-Altro <sup>f</sup> (9)	656 122	0,52 0,57	0,99	0,93
α-L-arabino (10)	β-D-Galactosid (11) α-L-Altro <sup>f</sup> (12)	340 138	0,54 0,60	0,53	0,47
α-D-lyxo <sup>1</sup> (13)	α-D-Mannosid (14) β-L-Gulo (15)	1.050 70 <sup>g</sup>	0,58 0,52	1,60	1,63

\*Nur die Werte eines Additionspaars können miteinander verglichen werden. <sup>b</sup>Die <sup>35</sup>S-Aktivität wurde mit einem fensterlosen Zählgerät gemessen und die Diagramme planimetriert. <sup>c</sup>Whatman Nr. 1-Chromatographiepapier, als Laufmittel diente M wässriges Ammoniumacetat-Äthanol (3:7, v/v). <sup>d</sup>In kcal/Mol. <sup>e</sup>Durch Cokristallisation identifiziert. <sup>f</sup>Durch Cochromatographie identifiziert. <sup>g</sup>Mit Sprühreagenz<sup>20</sup> entwickelt. <sup>h</sup>Bestimmt als Differenz zwischen Gesamtaktivität des Diastereomerenpaares (14+15) und der Aktivität von 14 durch Flüssigkeitsscintillationszählung.

Wenn man jeweils die beiden anomeren Methyl-6-desoxy-D-xylo-hex-5-enopyranoside<sup>16</sup> (1 und 4), die beiden Methyl-6-desoxy-L-arabino-hex-5-enopyranoside (7 und 10) sowie das Methyl-6-desoxy-α-D-lyxo-hex-5-enopyranosid<sup>1</sup> (13) unter gleichen Bedingungen in wässriger Lösung mit Natriumbisulfit-<sup>35</sup>S umsetzt, so lassen sich nach papierchromatographischer Auf trennung der Reaktionsgemische die in Tabelle II aufgeführten markierten Verbindungen autoradiographisch nachweisen.

Als mengenmäßig untergeordnete Produkte finden sich in jeder Probe Sulfat\*\*

\*Zur theoretischen Behandlung der Konformationen von Hexopyranosen siehe z. B. bei Rao *et al.*<sup>12</sup>.

\*\*Eine geringfügige Menge Sulfat bildet sich durch spontane Oxidation von Sulfit und tritt auch in Probeansätzen ohne Hex-5-enopyranosid auf.

und in unterschiedlichen Mengen Sulfoacetat als Folgeprodukt einer Nebenreaktion<sup>1</sup>. Die Zusammenhänge zwischen der Menge an Sulfoacetat und der Natur des eingesetzten 5,6-ungesättigten Glykosids werden an anderer Stelle behandelt<sup>17</sup>. Wesentlich ist hier die unterschiedliche Bildung der diastereomeren Methyl-6-desoxyglykopyranosid-6-sulfonate (Tab. II). Methyl-6-desoxy- $\alpha$ -D-xylo-hex-5-enopyranosid (**1**) liefert, wie schon früher erwähnt, nur ein nachweisbares Glykosidsulfonat **2**. Bei allen übrigen Reaktionsansätzen entstehen beide Diastereomeren in jeweils unterschiedlichen Mengenverhältnissen.

Der auffallende Zusammenhang zwischen diesen Mengenverhältnissen und den aus Anyals Berechnungen hervorgehenden konformativen Stabilitäten der entsprechenden Hexopyranosen veranlaßte uns, quantitative Vergleiche anzustellen. Die aus den gemessenen Produktverhältnissen sich ergebenden Differenzen der freien Energie werden im folgenden den entsprechenden berechneten Werten gegenübergestellt, die sich aus den Anyal'schen partiellen Wechselwirkungsenergien (Tab. I) und von uns neu eingeführten Parametern ergeben.

Zwei Unterschiede bestehen zwischen einem normalen Methyl-hexopyranosid und einem Intermediärradikal vom Typ **1a** bzw. einem Methyl-hex-5-enopyranosid. Bei einem Radikal vom Typ **1a** ist einmal die Hydroxymethyl-Gruppe am Kohlenstoffatom 5 durch eine Sulfomethyl-Gruppe ersetzt. Man kann annehmen, daß die Wechselwirkungsenergie dieser Gruppe zumindest ebenso groß ist wie die einer Methyl- bzw. Hydroxymethyl-Gruppe. Da sie aber bei allen Intermediärradikalen vom Typ **1a** und **1c\*** gleichermaßen (1,2-gauche) vorhanden ist, geht sie in die Berechnung der Energiedifferenzen nicht ein. Zum anderen befindet sich am Kohlenstoffatom 5 an Stelle eines Wasserstoffatoms ein ungepaartes Elektron. Messungen oder Berechnungen über den sterischen Einfluß eines einzelnen Elektrons an einem sechsgliedrigen alicyclischen oder heterocyclischen System wurden unseres Wissens bisher noch nicht angestellt. Vergleichbar wäre ein freies Elektronenpaar, über dessen sterischen Einfluß die Meinungen bisher auseinander gehen. Vorwiegend wird angenommen, daß die Wechselwirkung eines Elektronenpaares, verglichen mit der eines Wasserstoffatoms, zu vernachlässigen ist<sup>11,18</sup>. In Anlehnung daran haben wir einen sterischen Einfluß des ungepaarten Elektrons nicht berücksichtigt.

Bei den Methyl-hex-5-enopyranosiden bestehen die Unterschiede darin, daß erstens die Hydroxymethyl-Gruppe durch eine Methylen-Gruppe ersetzt ist. Auf Grund der gleichen sterischen Anordnung ist deren Wechselwirkungsenergie in allen Fällen gleich und darum für die Berechnung der Energiedifferenzen belanglos. Zum zweiten verändert zwar die planare Anordnung des mesomeren enolischen Systems die relative Stellung der Substituenten am Ring zueinander, jedoch nicht so stark,

\*Der Einfachheit halber sollen nur diese beiden stabileren Formen verglichen werden und als Berechnungsgrundlage dienen. Setzt man nämlich die nichtbindende Wechselwirkung der Sulfomethyl-Gruppe gleich der einer Hydroxymethyl-Gruppe (Tab. I), so ergibt die Berechnung der konformativen Energien der Intermediärradikale vom Typ **1a**, **1b**, **1c** und **1d** mit Hilfe der Anyal'schen Parameter (Tab. I), daß die beiden Formen **1b** und **1d** mit axialer Sulfomethyl-Gruppe energetisch weitaus ungünstiger sind als **1a** und **1c** und daher im Gleichgewicht zu vernachlässigen sind.

wie Modellbetrachtungen zeigen, daß die Angyal'schen partiellen Wechselwirkungsenergien (Tab. I) geändert werden müßten.

Analog dem in Schema 2 für Methyl-6-desoxy- $\alpha$ -D-xylo-hex-5-enopyranosid gezeigten Reaktionsschema lassen sich die Umsetzungen der übrigen Hex-5-enopyranoside darstellen. Zusätzlich zu den in Tabelle I aufgeführten partiellen Wechselwirkungsenergien müssen zwei weitere Faktoren berücksichtigt werden, die für die Gleichgewichtseinstellung zwischen den Intermediäradikalen vom Typ 1a und 1c bzw. für das Konformerengleichgewicht 1(N)-1(A) von Bedeutung sind: Der bereits erwähnte anomere Effekt und die partielle Wechselwirkung der Methoxy-Gruppe.

*Der anomere Effekt.* — Der anomere Effekt<sup>11</sup> ist eine Besonderheit der Pyranosen und Pyranoside. Er wird erklärt durch Wechselwirkung zwischen dem aus den beiden C-O-Dipolen des Pyranoseringes resultierenden Dipol und dem C-O-Dipol des glykosidischen Sauerstoffs. Der anomere Effekt wird außerdem beeinflußt durch die Art und Konfiguration des Substituenten am Kohlenstoffatom 2. Naturgemäß ist der anomere Effekt stärker bei einem Methoxy-Substituenten am Kohlenstoffatom 1 als bei einer Hydroxy-Gruppe, d. h. stärker bei einem Methyl-Glykopyranosid als bei einer freien Pyranose. Die mit Vorbehalt von Angyal<sup>10</sup> vorgeschlagenen partiellen Wechselwirkungsenergien für eine anomere Hydroxy- und Methoxy-Gruppe sind in Tabelle III angeführt. Da die Bestimmung des anomeren Effekts auf der Messung von Anomerengleichgewichten der Pyranosen oder Pyranoside in Lösung beruht, wobei sich jeweils nur ein Parameter, nämlich die axiale bzw. äquatoriale Stellung des anomeren Substituenten bei gleichbleibender Konfiguration des Substituenten am Kohlenstoffatom 2, ändert, handelt es sich um Differenzwerte zwischen zwei Anomeren eines Monosaccharids\*.

Es ist bisher nicht sicher, ob der anomere Effekt durch Dipolabstoßung eine relative Destabilisierung des äquatorialen Anomeren oder durch Dipolanziehung eine relative Stabilisierung des axialen Anomeren hervorruft.

TABELLE III

DER ANOMERE EFFEKT BEI HEXOPYRANOSEN UND METHYL-HEXOPYRANOSIDEN

Substituent		Anomer Effekt <sup>a</sup>	
C-1	C-2	Nach Angyal <sup>10</sup>	Aufgeteilt
e OH	e OH	+0,55	
e OH	a OH	+1,0	
a OCH <sub>3</sub>	a OH (A)		-0,75
a OCH <sub>3</sub>	e OH (B)		-0,53
e OCH <sub>3</sub>	e OH (C)	+1,05	+0,53
e OCH <sub>3</sub>	a OH (D)	+1,55	+0,75

\*In kcal/Mol.

\*N.m.r.-spektroskopische Untersuchungen von Konformerengleichgewichten eines Pyranosids (wobei sich beide Parameter ändern) sind mit gewisser Genauigkeit nur dort anwendbar, wo beide Konformeren (N und A) in vergleichbaren Mengen aufrührten wie z. B. beim Methyl- $\alpha$ -D-idopyranosid<sup>19</sup>.

Die in dieser Arbeit beschriebenen Versuche machen es möglich, den anomeren Effekt aufzuschlüsseln. Die paarweise aus den Hex-5-enopyranosiden entstehenden Intermediärradikale vom Typ 1a–1c und ebenso die Konformeren vom Typ 1(N)–1(A) unterscheiden sich sowohl in der sterischen Anordnung des anomeren Substituenten als auch in der Lage des Substituenten am Kohlenstoffatom 2. Damit gelingt es, den anomeren Effekt durch Vergleich aller vier Möglichkeiten, nämlich (A) 1-axial–2-axial, (B) 1-axial–2-äquatorial, (C) 1-äquatorial–2-äquatorial und (D) 1-äquatorial–2-axial (Tab. III), als diskrete Größen im Sinne einer Wechselwirkungsenergie zu ermitteln. Zweifellos stellt die Situation A die energieärmste, die Situation D die energiereichste Möglichkeit dar. B und C liegen mit entsprechenden Energieinhalten dazwischen. Wir gehen davon aus, daß die von Angyal angegebenen Differenzwerte (Tab. III) einmal das Verhältnis zwischen A und D, zum anderen zwischen B und C repräsentieren. Wir gehen weiter davon aus, daß sich der anomere Effekt aus einem negativen Anteil (= stabilisierend) und einem positiven Anteil (= destabilisierend) zusammensetzt. Es schien uns dabei sinnvoll, die Angyal'schen Werte zu teilen und zu prüfen, ob auf diese Weise eine Übereinstimmung mit unseren experimentellen Daten zu erzielen ist. Es stellte sich heraus, daß gerade die Halbierung der Werte zu den besten Ergebnissen führte (Tab. III).

*Die partielle Wechselwirkung der Methoxy-Gruppe.* — Von Angyal wurden keine quantitativen Angaben über die Wechselwirkungsenergie einer Methoxy-Gruppe am Pyranosering gemacht (vgl. Tab. I). Bezuglich der Wechselwirkung mit einem kleinen und unpolaren Substituenten am Pyranosering wie dem Wasserstoffatom kann sie sicher der einer Hydroxy-Gruppe gleichgesetzt werden. Der sperrige Methylrest fällt hier sterisch kaum ins Gewicht, da er durch Drehung um die Ring-C–O-Bindung räumlich einigermaßen ausweichen kann. Die Gleichsetzung der Methoxy-Gruppe mit einer Hydroxy-Gruppe ist aber nicht mehr zulässig, wenn der Partner der Wechselwirkung selbst raumerfüllend ist, die Erhöhung der Gesamtpopulation also ein Ausweichen erschwert, und, was schwerwiegender ist, wenn der Partner im gleichen Sinn polar ist. Das gilt insbesondere für Hydroxy- und andere Methoxy-Gruppen, wenn sie eine 1,3-diaxiale Position oder, mit geringerem Effekt, eine 1,2-gauche-Position zur fraglichen Methoxy-Gruppe einnehmen. Besonders stark ist die Wechselwirkung der Methoxy-Gruppe dann zu erwarten, wenn sie am anomeren Zentrum gebunden ist<sup>1,2</sup> wie bei allen in dieser Arbeit untersuchten Verbindungen.

TABELLE IV

WECHSELWIRKUNGSENERGIEN<sup>a</sup> DER GLYKOSIDISCHEN METHOXYS-GRUPPE AM HEXOPYRANOSERING

	a H	e OH	a OH
e OCH <sub>3</sub>		0,7	0,7
α OCH <sub>3</sub>	0,45	0,7	2,8

<sup>a</sup>In kcal/Mol.

Die hier beschriebene Wechselwirkung der Methoxy-Gruppe ist zum größten Teil eine Dipol-Wechselwirkung, die, da sie von einer glykosidischen Methoxy-Gruppe ausgeht, als erweiterter anomerer Effekt aufgefaßt werden kann.

Sowohl der geteilte anomere Effekt (Tab. III) als auch die partielle Wechselwirkungsenergie der glykosidischen Methoxy-Gruppe (Tab. IV) wurden im Trial-and-error-Verfahren ermittelt. Als Grundlagen dienten die sterische Situation in den Intermediärradikalen vom Typ **1a** und **1c** bzw. in den Konformeinen vom Typ **1(N)** und **1(A)** (Schema 2), die von Angyal angegebenen Wechselwirkungsenergien (Tab. I) sowie die experimentell gefundenen Mengenverhältnisse der fünf verschiedenen Diastereomerengruppen aus der Addition von Bisulfit an die fünf entsprechenden Hex-5-enopyranoside (Tab. II). Die mit unserer Methode experimentell ermittelten Werte sind in Tabelle II den berechneten Werten gegenübergestellt. Es ist geplant, die Messung auf partiell substituierte Verbindungen dieser Art auszudehnen. Die neue Methode kann dann auch zur Bestimmung der partiellen Wechselwirkungsenergien der entsprechenden Substituenten herangezogen werden. Die in Tabelle IV aufgestellten Parameter sollen mit Hilfe der präparativ schwer zugänglichen und noch nicht synthetisierten restlichen drei Hex-5-enopyranoside dieser Diastereomerengruppe überprüft werden.

#### EXPERIMENTELLER TEIL

*Dünnschichtchromatographie.* — Dünnschichtchromatogramme wurden mit DC-Fertigplatten Kieselgel F<sub>254</sub> (E. Merck, Darmstadt) angefertigt, als Laufmittel dienten entweder (A) Benzol-Methanol (1:1, v/v) oder (B) Äther-Petroläther (60–70°) (4:1, v/v). Die Entwicklung erfolgte durch Joddampf oder durch Besprühen mit konz. Schwefelsäure und anschließendes Erhitzen.

*Papierchromatographie.* — Papierchromatogramme wurden absteigend auf Whatman Nr. 1-Chromatographiepapier mit m wässrigem Ammoniumacetat-Äthanol (3:7, v/v) angefertigt. Unmarkierte Glykosidivate wurden mit Perjodatlösung-Fuchsinschwefliger Säure<sup>20</sup> entwickelt. Markierte Substanzen wurden mit Hilfe eines fensterlosen Zählgeräts (Packard Radiochromatogram Scanner, Model 7200) lokalisiert oder mit Kodak-Röntgenfilmen (blauempfindlich, einfach beschichtet) autoradiographiert.

*Identifizierung <sup>35</sup>S-markierter Verbindungen.* — Als Vergleichsverbindungen für Cochromatographie und Cokristallisation dienten die durch Substitution aus den 6-Desoxy-6-jodverbindungen hervorgegangenen authentischen Glykosidsulfonat. Die R<sub>F</sub>-Werte der einzelnen Additionsverbindungen sind in Tabelle II aufgeführt. Die Aktivität der Kristallivate wurde bestimmt durch Flüssigkeitsscintillationszählung (Nuclear Chicago Liquid Scintillation System, 720 Series).

*Darstellung von Methyl-6-desoxyglykopyranosid-6-sulfonaten-<sup>35</sup>S (2,5,6,8,9, 11,12,14 und 15) durch Addition von Bisulfit-<sup>35</sup>S an die Hex-5-enopyranoside 1,4,7,10 und 13.* — Methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-desoxy- $\alpha$ - und - $\beta$ -D-xylo-hex-5-enopyranosid<sup>16</sup> (peracetyliertes 1 und 4), Methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-desoxy- $\alpha$ - und - $\beta$ -L-arabino-

hex-5-enopyranosid (peracetyliertes **7** und **10**) sowie Methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-desoxy- $\alpha$ -D-lyxo-hex-5-enopyranosid<sup>1</sup> (peracetyliert **13**) (je 10 mg) wurden mit 20 mM Natriummethylatlösung (200  $\mu$ l) entacetyliert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum bei Raumtemperatur wurden die Proben mit einer 2%-igen wässrigen Lösung von NaH<sup>35</sup>SO<sub>3</sub> (The Radiochemical Centre, Amersham, England; spez. Aktivität 2,3 mCi/mMol; 200  $\mu$ l) versetzt und 2 h bei Raumtemperatur stehen gelassen. Zur quantitativen Bestimmung der Produktverhältnisse wurden je 10  $\mu$ l der Reaktionslösungen auf Papier aufgetragen, zweidimensional chromatographiert, die Radioaktivität durch Autoradiographie lokalisiert und mit einem fensterlosen Zählgerät gemessen. Die sich ergebenden Diagramme wurden zur quantitativen Auswertung planimetriert. Die Produktverhältnisse sind in Tabelle II wiedergegeben.

*Methyl-6-desoxy-6-jod- $\alpha$ -D-galaktopyranosid (16).* — 6-Desoxy-6-jod-1,2:3,4-di-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-galaktose<sup>21</sup> (50 g) wurde in abs. methanolischem Chlorwasserstoff (250 ml; 1,68 g Chlorwasserstoff auf 100 ml Lösung) bei Raumtemperatur gerührt. Die klare Lösung wurde während 48 h bei 35°, dann bei 0° aufbewahrt. Beim Abkühlen kristallisierten 22 g Substanz aus, die abgesaugt und mit wenig trockenem Äther säurefrei gewaschen wurden. Durch Einengen der Mutterlauge konnten weitere 13 g gewonnen werden. Die Umkristallisation erfolgte aus abs. Methanol (32 g, 78 %); Schmp. 162° (Zers.);  $[\alpha]_{578}^{22} + 142^\circ$  (c 1, Wasser)

*Anal.* Ber. für C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>O<sub>5</sub>J:C 27,65; H 4,31. Gef.: C 27,71; H 4,42.

*Methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-desoxy-6-jod- $\alpha$ -D-galaktopyranosid (17).* — Verbindung **16** (15 g) wurde mit abs. Pyridin-Essigsäureanhydrid (3:2, 250 ml) acetyliert und das Rohprodukt aus Petroläther (60–70°) umkristallisiert (15 g, 71 %); Schmp. 69°;  $[\alpha]_{578}^{22} + 146^\circ$  (c 1, Chloroform)

*Anal.* Ber. für C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>O<sub>8</sub>J: C 36,30; H 4,45. Gef.: C 36,43; H 4,51.

*Methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-desoxy- $\beta$ -L-arabino-hex-5-enopyranosid (18).* — Verbindung **17** (6 g) wurde mit der gleichen Menge über Phosphorpentoxyd getrocknetem technischem Silberfluorid in abs. Pyridin (100 ml) während 24 h geschüttelt. Die dunkle Lösung wurde in Äther (500 ml) eingerührt, abfiltriert und eingeeengt. Der sirupöse Rückstand wurde mit heißem Methanol aufgenommen, die Lösung mit Aktivkohle behandelt und eingeeengt. Zur vollständigen Entfernung des Pyridins wurde dreimal mit Toluol (je 50 ml) im Vakuum abgedampft. Der Rückstand kristallisierte aus sehr wenig Methanol bei –20°. Die gebildeten Kristalle wurden scharf abgesaugt und aus Petroläther (60–70°) umkristallisiert (3 g, 71 %); Schmp. 47°;  $[\alpha]_{578}^{22} + 140^\circ$  (c 1, Chloroform).

*Anal.* Ber. für C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>8</sub>: C 51,66; H 6,00. Gef.: C 51,58; H 5,95.

*Methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-desoxy-6-jod- $\beta$ -D-galaktopyranosid (19).* — Die Literaturvorschrift für die entsprechenden Glucosederivate<sup>22</sup> wurde wie folgt modifiziert: Methyl- $\beta$ -D-galaktopyranosid<sup>23</sup> (20 g) wurde in abs. Pyridin (150 ml) suspendiert. Dazu wurde im Verlauf von 8 h eine Lösung von *p*-Toluolsulfonylchlorid (29 g) in abs. Pyridin (30 ml) zugetropft. Der Reaktionsverlauf wurde dünn-schichtchromatographisch (Laufmittel A) verfolgt. Nach Beendigung der Reaktion konnte keine Ausgangsverbindung (*R*<sub>F</sub> 0,35), sondern nur etwas Ditosylverbindung

( $R_F$  0,65) neben dem gewünschten Hauptprodukt, Methyl-6-desoxy-6-*O*-tosyl- $\beta$ -D-galaktoopyranosid ( $R_F$  0,55) nachgewiesen werden. Unter Eiskühlung wurde Essigsäureanhydrid (100 ml) zugetropft, die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und in Eiswasser eingerührt. Das feste Reaktionsprodukt wurde abgesaugt und im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet (50 g).

Das trockene Reaktionsprodukt (24 g) wurde mit Natriumjodid (10 g) in abs. Aceton (150 ml) aufgenommen und während 5 h bei 110° im Autoklaven aufbewahrt. Das ausgefallene Natriumtosylat wurde abgesaugt, mit wenig abs. Aceton nachgewaschen und die vereinigten acetonischen Lösungen im Vakuum eingedampft. Das Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel B) des anfallenden Sirups (20 g) zeigte zwei Verbindungen: Methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-6-jod- $\beta$ -D-galaktoopyranosid ( $R_F$  0,4) und Mono- und Ditosylverbindung ( $R_F$  0,25). Nach Trennung des Gemisches auf einer Kieselgelsäule (Merck, 0,05–0,2 mm, 70–325 mesh ASTM), Säulendimensionen 110 × 7 cm, Laufmittel Äther–Petroläther (60–70°) (4:1, v/v) kristallisierte die schneller wandernde Komponente beim Einengen im Vakuum. Die Substanz wurde aus Petroläther (60–70°) umkristallisiert (5 g, 23,5%); Schmp. 98°;  $[\alpha]_{D}^{22} +20^\circ$  (c 1, Chloroform).

*Anal.* Ber. für  $C_{13}H_{19}O_8J$ : C 36,30; H 4,45. Gef.: C 36,37; H 4,61.

*Methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy- $\alpha$ -L-arabino-hex-5-enopyranosid (20).* — Verbindung 19 (3 g) wurde wie für Verbindung 18 beschrieben mit Silberfluorid behandelt und aufgearbeitet. Das kristalline Reaktionsprodukt wurde aus Äther–Petroläther (60–70°) umkristallisiert (1,5 g, 70%); Schmp. 83°;  $[\alpha]_{D}^{22} -46,2^\circ$  (c 1, Chloroform).

*Anal.* Ber. für  $C_{13}H_{18}O_8$ : C 51,66; H 6,00. Gef.: C 51,65; H 5,99.

*Methyl-6-desoxyglycopyranosid-6-sulfonate (2,5,8,11 und 14).* — Durch Substitutionsreaktion wurden aus den entsprechenden 6-Jodverbindungen Methyl-6-desoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosid-6-sulfosäure-Na-Salz-Monohydrat<sup>24</sup> (2) und Methyl-6-desoxy- $\alpha$ -D-mannopyranosid-6-sulfosäure-Na-Salz-Monohydrat<sup>1</sup> (14) dargestellt und kristallisiert. In analoger Weise wurden die bisher nicht beschriebenen Methyl-6-desoxy- $\beta$ -D-glucopyranosid-6-sulfosäure (5), Methyl-6-desoxy- $\alpha$ - und - $\beta$ -D-galaktoopyranosid-6-sulfosäure (8 und 11) synthetisiert. Die Verbindungen fielen in sirupöser Form an, waren papierchromatographisch einheitlich, konnten aber weder als Natrium- noch als Cyclohexylammoniumsalz kristallisiert werden.

## DANK

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft dankt J. L. für eine Sachbeihilfe, W. W. für eine Personalhilfe.

## LITERATUR

- 1 J. LEHMANN UND A. A. BENSON, *J. Amer. Chem. Soc.*, 86 (1964) 4469.
- 2 F. G. BORDWELL, P. S. LANDIS UND G. S. WHITNEY, *J. Org. Chem.*, 30 (1965) 3764; O. SIMAMURA, in N. L. ALLINGER UND E. L. ELIEL (Eds.), *Topics in Stereochemistry*, Vol. IV, Interscience, New York, 1967, S. 15 f.

- 3 M. S. KHARASCH, E. M. MAY UND F. R. MAYO, *J. Org. Chem.*, 3 (1938) 175.
- 4 R. M. KELLOG, in E. S. HUYSER (Ed.), *Methods in Free Radical Chemistry*, Vol. II, Marcel Dekker, New York, 1969, S. 48 ff.; W. A. PRYOR, *Free Radicals*, McGraw-Hill, New York, 1966, Kap. 3; C. WALLING, *Free Radicals in Solution*, Wiley, New York, 1957, Kap. 1; R. M. NOYES, D. E. APPLEQUIST, S. W. BENSON, D. M. GOLDEN UND P. S. SKELL, *J. Chem. Phys.*, 46 (1967) 1221.
- 5 E. L. ELIEL, *Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen*, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße, 1966, S. 297.
- 6 E. L. ELIEL, *Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen*, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße, 1966, S. 177 ff. und S. 289 ff.
- 7 F. S. HUYSER, *Free-Radical Chain Reactions*, Wiley, New York, 1970, S. 75 f.
- 8 J. LEHMANN, *Carbohyd. Res.*, 2 (1966) 486.
- 9 M. S. KHARASCH, R. T. E. SCHENCK UND F. R. MAYO, *J. Amer. Chem. Soc.*, 61 (1939) 3092.
- 10 S. J. ANGYAL, *Aust. J. Chem.*, 21 (1968) 2737; *Angew. Chem.*, 81 (1969) 172.
- 11 E. L. ELIEL, N. L. ALLINGER, S. J. ANGYAL UND G. A. MORRISON, *Conformational Analysis*, Wiley, New York, 1965, Kap. 6.
- 12 V. S. R. RAO, K. S. VIJAYALAKSHMI UND P. R. SUNDARARAJAN, *Carbohyd. Res.*, 17 (1971) 341.
- 13 R. E. REEVES, *J. Amer. Chem. Soc.*, 71 (1949) 215; *Advan. Carbohyd. Chem.*, 6 (1951) 107.
- 14 S. J. ANGYAL UND D. J. MCHUGH, *Chem. Ind. (London)*, (1956) 1147.
- 15 L. D. HALL, *Advan. Carbohyd. Chem.*, 19 (1964) 51.
- 16 B. HELFERICH UND E. HIMMEN, *Ber.*, 61 (1928) 1825.
- 17 J. LEHMANN UND W. WECKERLE, *Carbohyd. Res.*, im Druck.
- 18 F. G. RIDDELL, *Quart. Rev. (London)*, 21 (1967) 364.
- 19 S. J. ANGYAL UND V. A. PICKLES, *Aust. J. Chem.*, im Druck.
- 20 J. G. BUCHANAN, C. A. DEKKER UND A. G. LONG, *J. Chem. Soc.*, (1950) 3162.
- 21 F. SHAFIZADEH, *Methods Carbohyd. Chem.*, 1 (1962) 193.
- 22 A. L. RAYMOND UND E. F. SCHROEDER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 70 (1948) 2789.
- 23 W. KOENIGS UND E. KNORR, *Ber.*, 34 (1901) 957.
- 24 B. HELFERICH UND W. OST, *Z. Physiol. Chem.*, 33 (1963) 114.

*Carbohyd. Res.*, 22 (1972) 23-35