

ZUCKERSULFONSÄUREN

TEIL II. OXIDATIVER ABBAU DES METHYL-GLYKOPYRANOSID-GERÜSTS BEI DER RADIKALISCHEN ADDITION VON HYDROGENSULFIT AN METHYL-HEX-5-ENOPYRANOSIDE IN ABHÄNGIGKEIT VON DER KONFORMATIVEN STABILITÄT DES PYRANOSID-SYSTEMS*

JOCHEM LEHMANN UND WOLFGANG WECKERLE

Chemisches Laboratorium der Universität, D-7800 Freiburg i. Br. (Deutschland)

(Eingegangen am 12. Oktober 1971; angenommen am 27. Dezember 1971)

ABSTRACT

The free radical addition of hydrogen sulfite- ^{35}S in aqueous solution to the five diastereomers methyl 6-deoxy- α - and - β -D-xylo-hex-5-enopyranoside (**6** and **7**), methyl 6-deoxy- β - and - α -L-arabino-hex-5-enopyranoside (**8** and **9**), and finally methyl 6-deoxy- α -D-lyxo-hex-5-enopyranoside (**10**) gave the corresponding 5-epimeric 6-(methyl 6-deoxy-glycopyranoside)sulfonic- ^{35}S acids (**2**) as well as sulfoacetate- ^{35}S . The ratio of 6-glycopyranosidesulfonic acids to sulfoacetate was different in each case. Theoretical considerations indicate that conformational free-energy differences in the transition states **2** ‡ and **3** ‡ are responsible for the different ratios of products. This assumption is supported by the good agreement between free-energy differences calculated from known partial-interaction energies and those calculated from product ratios (6-glycopyranosidesulfonic acids to sulfoacetate).

ZUSAMMENFASSUNG

Bei der radikalischen Addition von Hydrogensulfit- ^{35}S an die fünf Diastereomeren, Methyl-6-desoxy- α - und - β -D-xylo-hex-5-enopyranosid (**6** und **7**), Methyl-6-desoxy- β - und - α -L-arabino-hex-5-enopyranosid (**8** und **9**) sowie Methyl-6-desoxy- α -D-lyxo-hex-5-enopyranosid (**10**), in wässriger Lösung entstehen die entsprechenden 5-epimeren 6-(Methyl-6-desoxy-glykopyranosid)-sulfonsäuren- ^{35}S (**2**) neben Sulfoacetat- ^{35}S . Das Verhältnis von Glykopyranosidsulfonsäuren zu Sulfoacetat ist in jedem Fall verschieden. Theoretische Überlegungen führen zu dem Schluß, daß für die genannten Produktverhältnisse die konformativen freien Energieinhalte der zu den Produkten führenden Übergangszustände **2** ‡ und **3** ‡ verantwortlich sind. Diese Überlegungen werden dadurch bestätigt, daß die aus bekannten partiellen Wechselwirkungsenergien rechnerisch ermittelten Energiedifferenzen zwischen **2** ‡ und **3** ‡ mit den aus den Produktverhältnissen 6-Glykopyranosidsulfonsäuren zu Sulfoacetat sich ergebenden Energiedifferenzen übereinstimmen.

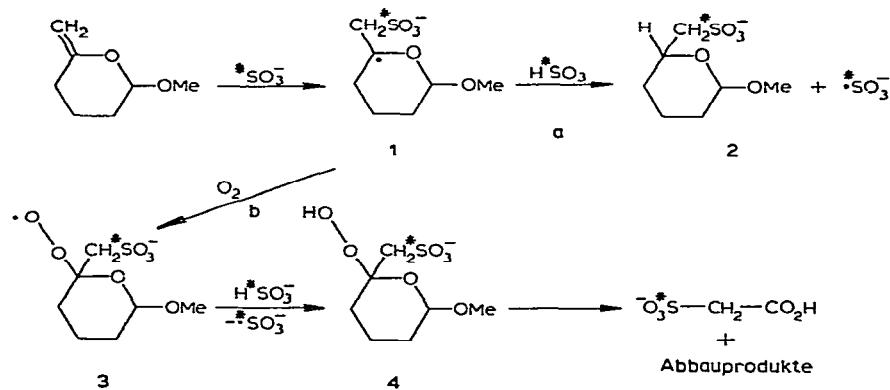
*Teil I: J. Lehmann und W. Weckerle (Zit. 1).

EINFÜHRUNG

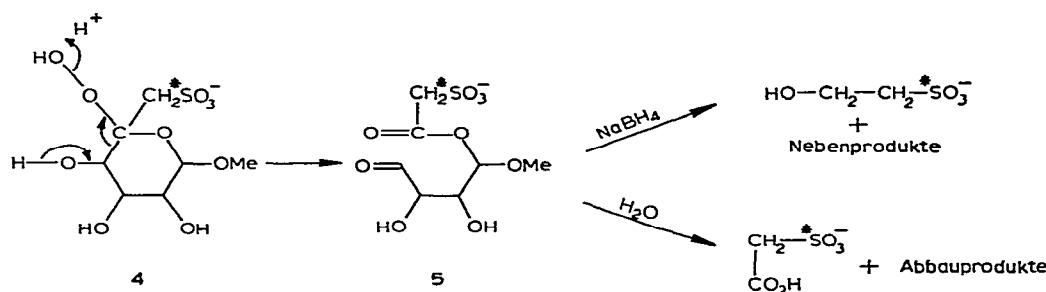
Bei der radikalischen Addition von Hydrogensulfit-³⁵S an fünf verschiedene Methyl-hex-5-enopyranoside in wässriger Lösung treten neben den zu erwartenden ³⁵S-markierten 5-epimeren 6-(Methyl-6-desoxy-glykopyranosid)sulfonaten¹ (**2**) kleine und von Fall zu Fall variierende Mengen an Sulfoacetat-³⁵S auf. Die Menge an entstandenen Sulfoacetat scheint dabei umgekehrt proportional dem konformativen freien Energieinhalt² des zugrunde liegenden Glykopyranosidsystems (**6-10**) zu sein. Der Mechanismus der oxidativen Abbaureaktion und die quantitativen Zusammenhänge zwischen Abbaurate und konformativer Stabilität der beteiligten Glykopyranosidsysteme werden diskutiert. Die quantitative Bestimmung des bei den Additionsreaktionen an die Methyl-hex-5-enopyranoside entstehenden Sulfoacetats-³⁵S sowie der 6-Glykopyranosidsulfonate-³⁵S erweist sich als eine Möglichkeit, konformative Wechselwirkungsenergien in Glykopyranosiden zu ermitteln.

DISKUSSION

Der beobachtete oxidative Abbau des Glykopyranosidgerüsts bei der radikalischen Addition von Hydrogensulfit³ an Hex-5-enopyranoside unter Bildung von Sulfoacetat als Nebenprodukt beruht zweifellos auf einer Reaktion der entsprechen-

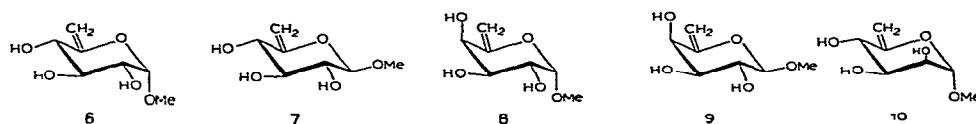


den Intermediärradikale **1** mit Sauerstoff (Weg **b**). Die entstehenden Peroxy-Radikale **3** können mit Hydrogensulfit Hydroperoxide **4** bilden, die dann spontan in Sulfoacetat und nicht isolierte Abbauprodukte zerfallen³. Obwohl ein Hydroperoxid **4** nicht nachgewiesen werden konnte, leitet sich dessen Existenz aus der Reaktion selbst und aus analogen Reaktionen^{4,5} ab. Dieser hypothetische Reaktionsweg wird außerdem durch den indirekten Nachweis einer Zwischenstufe **5** gestützt. In Gegenwart von Natriumborhydrid, das vor oder unmittelbar nach Zusatz von Hydrogensulfit-³⁵S in die Reaktionslösung gegeben wurde, entstand an Stelle von Sulfoacetat-³⁵S 2-Hydroxyäthansulfonsäure-³⁵S, die durch Cokristallisation mit authentischer Substanz eindeutig als Abbauprodukt identifiziert werden konnte. Wurde Natrium-

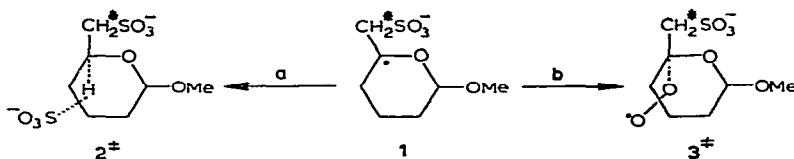


borhydrid erst nach längerer Reaktionszeit (15 Min) der Reaktionslösung zugesetzt, so konnte in gewohnter Weise Sulfoacetat-³⁵S nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis weist auf das intermediäre Auftreten eines Esteracetals 5 hin, das durch Natriumborhydrid über die Stufe eines Sulfoacetaldehyd-hemiacetals-³⁵S zu 2-Hydroxy-äthansulfonsäure-³⁵S reduziert wird.

Das unterschiedliche Ausmaß der Sulfoacetatabbildung bei der Reaktion der konfigurativ verschiedenen Methyl-hex-5-enopyranoside 6–10 mit Hydrogensulfit unter gleichen Reaktionsbedingungen ist offenbar auf die unterschiedlichen konfor-



matischen Verhältnisse zurückzuführen. Nach dem Curtin–Hammett'schen Prinzip⁶ richtet sich das Verhältnis der ³⁵S-markierten Produkte, 6-Glykopyranosid-sulfonsäure 2 einerseits (Weg a) und Sulfoacetat andererseits (Weg b), nach den relativen Energieinhalten der Übergangszustände 2^\ddagger und 3^\ddagger . Die relativen Energieinhalte von 2^\ddagger und 3^\ddagger lassen sich für jedes der untersuchten Pyranosidsysteme aus den bekannten partiellen Wechselwirkungsenergien* der üblichen Substituenten am



Hexopyranosering (Tab. I) unter Berücksichtigung des anomeren Effekts⁷ berechnen^{1,2}. Dabei werden folgende vereinfachende Annahmen gemacht: 1. Als Grundlage für die Berechnung der relativen Energieinhalte dient sowohl bei 2^\ddagger als auch bei 3^\ddagger die jeweils konformativ stabilste (z. B. 2_a^\ddagger) von vier möglichen Formen (z. B. 2_a^\ddagger ,

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

TABELLE I
PARTIELLE WECHSELWIRKUNGSENERGIEN^a ZWISCHEN SUBSTITUENTEN AM HEXOPYRANOSERING^b

Substituenten→↓	^a -O-(Hydroxy)	^e -O-(Hydroxy)	^a -CH ₂ ⁻ (Methyl, Hydroxymethyl, Sulfomethyl) ^c	^a -O-(Methoxy)	^e -O-(Methoxy)
^a -H	0,45 ^d		0,9 ^d	0,45 ^e	
^a -O-(Hydroxy)	1,5 ^d	0,35 ^d	2,5 ^d	2,8 ^e	0,7 ^c
^e -O-(Hydroxy)	0,35 ^d	0,35 ^d	0,45 ^d	0,7 ^e	0,7 ^e
^e -CH ₂ ⁻ (Methyl, Hydroxymethyl, Sulfomethyl) ^c	0,45 ^d	0,45 ^d	0,35		
^a -O(Peroxy)	1,5			1,5	
^a H (Hydrogensulfite)	0,45			0,45	

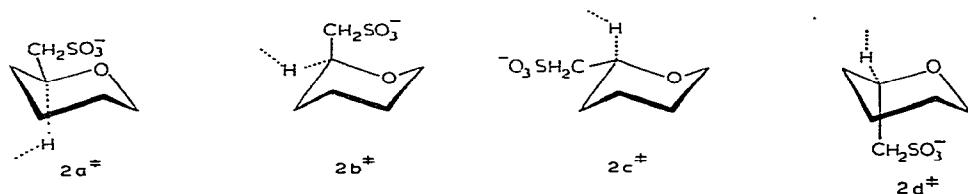
^aIn kcal/Mol. ^bFür den anomeren Effekt.⁷ der Methoxy-Gruppe sind folgende Werte zu berücksichtigen und zu der Summe der partiellen Wechselwirkungsentgien zu addieren: axiale Methoxy-Gruppe/axiale Hydroxy-Gruppe am Kohlenstoffatom 2: -0,75; axiale Methoxy-/äquatoriale Hydroxy-Gruppe: -0,53; äquatoriale Methoxy-/äquatoriale Hydroxy-Gruppe: +0,53; äquatoriale Methoxy-/axiale Hydroxy-Gruppe: +0,75 (in kcal/Mol).

^cAusschlaggebend für die Größe einer partiellen Wechselwirkung ist das an den Hexopyranosering gebundene Atom. Durch den „isolierenden“ Effekt dieses Atoms spielen die daran gebundenen Atome oder Atomgruppen nur noch eine untergeordnete Rolle; z. B. wird eine Hydroxymethyl- der Methyl-Gruppe gleichgesetzt.² ^dZit. 2. ^eZit. 1.

TABELLE II
EXPERIMENTELL BESTIMMTE UND BERECHNETE DIFFERENZEN DER KONFORMATIVEN FREIEN ENERGIEINHALTE DER ZU ADDITIONS- BZW.
ABAUPRODUKT FÜHRENDE ÜBERGANGSZUSTÄNDE

Ausgangsverbindung	Reaktionsprodukte Verhältnis von Glykostalsulfonat zur Sulfacetat	Differenzen der freien Energie in kcal/Mol	
		experimentell ^a	berechnet
Methyl-6-desoxy- α -D-xylo-hex-5-enopyranosid ¹¹ (6)	104715	2,50	1,85
Methyl-6-desoxy- β -D-xylo-hex-5-enopyranosid ¹¹ (7)	70777	1,30	1,25
Methyl-6-desoxy- β -L-arabinohex-5-enopyranosid ¹ (8)	77851	1,55	1,50
Methyl-6-desoxy- α -L-arabinohex-5-enopyranosid ¹ (9)	480106	0,90	0,90
Methyl-6-desoxy- α -D-Lyxohex-5-enopyranosid ³ (10)	111120	2,40	1,85

^aMit ^{35}S markiert; die Produktverhältnisse wurden durch Ausplanimetrien der Zählerdiagramme erhalten. ^bStreuung der experimentellen Werte bei drei Versuchsröhren maximal 4 %.



2_b^+ , 2_c^+ und 2_d^+), da sie bei den untersuchten Pyranosidsystemen für den Energieinhalt der Gleichgewichtsgemische aus allen vier Formen weitgehend repräsentativ ist. 2. Die Wechselwirkung von Wasserstoff untereinander sowie 1,2-gauche-Wechselwirkungen unter Beteiligung eines Wasserstoffatoms werden vernachlässigt². 3. Die Wechselwirkung des eintretenden Sauerstoff-Diradikals im Übergangszustand 3^+ mit anderen Substituenten wird der einer Hydroxy-Gruppe² gleichgesetzt. Lediglich die 1,3-diaxiale Wechselwirkung mit der glykosidischen Methoxy-Gruppe wird wie eine entsprechende 1,3-diaxiale O-O-Wechselwirkung zweier Hydroxy-Gruppen behandelt*. 4. Die Wechselwirkung des eintretenden Hydrogensulfit-Ions im Übergangszustand 2^+ wird der eines Wasserstoffatoms^{1,2} am Pyranosering gleichgesetzt (Tab. I).

Die partiellen Wechselwirkungsenergien (Tab. I) und die entsprechenden Werte für den anomeren Effekt werden summiert und ergeben die konformativen freien Energieinhalte der jeweiligen Übergangszustände 2^+ und 3^+ . Die daraus gebildeten Energiedifferenzen sind in Tabelle II wiedergegeben.

Experimentell wird nach chromatographischer Auftrennung sowohl die Menge an gebildetem Sulfoacetat-³⁵S als auch an 6-Glykopyranosidsulfonsäure-³⁵S für jeden Reaktionsansatz bestimmt. Das auf diese Weise ermittelte Produktverhältnis repräsentiert nach dem Curtin-Hammett'schen Prinzip die Energiedifferenz zwischen den Übergangszuständen 2^+ und 3^+ . Diese experimentell bestimmten Energiedifferenzen sind in Tabelle II den entsprechenden Werten gegenübergestellt, die aus den partiellen Wechselwirkungsenergien errechnet wurden. Die gute qualitative und in drei Fällen auch quantitative Übereinstimmung der Meßergebnisse mit den berechneten Werten bestätigt die Gültigkeit der bisher auf andere Weise bestimmten partiellen Wechselwirkungsenergien^{1,2} für Substituenten am Hexopyranosering.

Unter Umständen lässt sich die beschriebene Methode zur Ermittlung bisher unbekannter partieller Wechselwirkungsenergien verwenden. Versuche mit substituierten Methyl-hex-5-enopyranosiden sind zu diesem Zweck geplant.

EXPERIMENTELLER TEIL

Papierchromatographie. — Papierchromatogramme wurden absteigend auf Whatman Nr. 1-Chromatographiepapier mit m wässrigem Ammoniumacetat-Äthanol

*Aufgrund starker Dipol-Dipol-Abstoßung ist die 1,3-diaxiale Wechselwirkung zwischen einer Hydroxy- und der glykosidischen Methoxy-Gruppe relativ groß¹; dieser Faktor fällt hier weg, da zwischen eintretendem Sauerstoff-Diradikal und Kohlenstoffatom 5 im Übergangszustand 3^+ vorerst kein oder nur ein kleines Dipolmoment besteht.

(3:7, v/v) angefertigt. Unmarkierte Glykosidderivate wurden mit Perjodatlösung-Fuchsinschweißiger Säure⁸ entwickelt, Sulfoacetat und 2-Hydroxyäthansulfonsäure (**2**) mit Silbernitrat-Phenol⁹ sichtbar gemacht. Markierte Substanzen wurden mit Hilfe eines fensterlosen Zählgeräts (Packard Radiochromatogram Scanner, Model 7200) lokalisiert oder mit Kodak-Röntgenfilmen (blauempfindlich, einfach beschichtet) autoradiographiert.

Identifizierung der ^{35}S -markierten Verbindungen. — Die 6-Glykopyranosidsulfonsäuren wurden wie früher beschrieben¹ identifiziert. Sulfoacetat- ^{35}S und 2-Hydroxyäthansulfonsäure- ^{35}S wurden durch Cochromatographie und Cokristallisation mit den authentischen Verbindungen* identifiziert. Die Aktivität der Kristallitate wurde durch Flüssigkeitsscintillationszählung (Nuclear Chicago Liquid Scintillation System, 720 Series) bestimmt.

*Addition von Hydrogensulfit- ^{35}S an die Methyl-hex-5-enopyranoside **6-10**.* — Methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy- α - und - β -D-xylo-hex-5-enopyranosid¹¹ (peracetyliertes **6** und **7**), Methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy- β - und - α -L-arabino-hex-5-enopyranosid¹ (peracetyliertes **8** und **9**) sowie Methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy- α -D-lyxo-hex-5-enopyranosid³ (peracetyliertes **10**) (je 10 mg) wurden mit 20 mM Natriummethylat-Lösung (200 μl) entacetyliert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum bei Raumtemperatur wurden die Proben mit einer 2%-igen wässrigen Lösung von Natriumhydrogensulfit- ^{35}S (Radiochemical Centre, Amersham; spez. Aktivität 2,3 mCi/mMol; 200 μl) versetzt und während 2 h bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die Additionsprodukte wurden wie im vorhergehenden Abschnitt beschrieben identifiziert. Zur quantitativen Bestimmung der Produktverhältnisse wurden je 10 μl 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.

*Addition von Hydrogensulfit- ^{35}S an **9** unter Zugabe von Natriumborhydrid.* — Methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy- α -L-arabino-hex-5-enopyranosid (peracetyliertes **9**) (3 \times 10 mg) wurde wie im vorhergehenden Abschnitt beschrieben entacetyliert und eingeengt. Vor und unmittelbar nach Zusatz von wässriger Hydrogensulfit- ^{35}S -Lösung, zur dritten Probe erst nach 15 Min Reaktionszeit, wurde ein Überschuß von Natriumborhydrid zugegeben. Je 10 μl der Reaktionslösungen wurden auf Papier aufgetragen und chromatographiert. Bei den beiden ersten Proben konnte 2-Hydroxyäthansulfonsäure- ^{35}S , bei der dritten Sulfoacetat- ^{35}S nachgewiesen werden.

DANK

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

*Sulfoessigsäure von Eastman Organic Chemicals, New York, N. Y. und Zit. 10.

LITERATUR

- 1 J. LEHMAN UND W. WECKERLE, *Carbohyd. Res.*, 22 (1972) 23.
- 2 S. J. ANGYAL, *Aust. J. Chem.*, 21 (1968) 2737; *Angew. Chem.*, 81 (1969) 172.
- 3 J. LEHMANN UND A. A. BENSON, *J. Amer. Chem. Soc.*, 86 (1964) 4469.
- 4 M. S. KHARASCH, W. NUDENBERG UND G. B. MANTELL, *J. Org. Chem.*, 16 (1951) 524.
- 5 R. M. KELLOG, in E. S. HUYSER (Ed.), *Methods in Free-Radical Chemistry*, Vol. II, Marcel Dekker, New York, 1969, S. 78 ff; A. A. OSWALD UND T. J. WALLACE, in N. KHARASCH (Ed.), *Organic Sulfur Compounds*, Vol. 2, Pergamon, Oxford, 1961; S. 217 ff; C. WALLING, *Free Radicals in Solution*, Wiley, New York, 1957, Kap. 7 und 9.
- 6 E. L. ELIEL, *Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen*, Verlag Chemie, Weinheim, 1966, S. 177 ff und 289 ff.
- 7 E. L. ELIEL, N. L. ALLINGER, S. J. ANGYAL UND G. A. MORRISON, *Conformational Analysis*, Wiley, New York, 1965, Kap. 6.
- 8 J. G. BUCHANAN, C. A. DEKKER UND A. G. LONG, *J. Chem. Soc.*, (1950) 3162.
- 9 M. HAIS UND K. MACEK, *Handbuch der Papierchromatographie*, Vol. I, Gustav Fischer, Jena, 1958, S. 739.
- 10 W. M. LAUER UND A. HILL, *J. Amer. Chem. Soc.*, 58, (1936) 1873.
- 11 B. HELFERICH UND E. HIMMEN, *Ber.*, 61 (1928) 1825.

Carbohyd. Res., 22 (1972) 317-324