

ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN DEM EPIMERENVERHÄLTNIS BEI DER HYDROGEN[³⁵S]SULFITADDITION AN HEX-5-ENOPYRANOSIDE UND NICHT-BINDENDEN WECHSELWIRKUNGSENERGIEN AM PYRANOSERING*

JOCHEN LEHMANN UND WOLFGANG WECKERLE

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

(Eingegangen am 15. Oktober, 1974; angenommen in revidierter Form am 19. März, 1975)

ZUSAMMENFASSUNG

Die Produktverhältnisse bei der radikalischen Addition von Hydrogen[³⁵S]-sulfid an acht Methyl-6-desoxy-hex-5-enopyranoside wurden bestimmt. Die konformationsanalytische Auswertung der Ergebnisse ermöglichte zum ersten Mal den direkten Vergleich diastereomerer Monosaccharide, führte zu einem neuen konformativen Faktor, der Ring-O-1:O_a-3-Wechselwirkung, und bestätigte im übrigen die bisher bekannten Wechselwirkungsenergien am Pyranose-System. Im Rahmen dieser Arbeit wurden zahlreiche Methyl-6-desoxy-6-jod-hexopyranoside, Methyl-6-desoxy-hex-5-enopyranoside und deren Peracetate sowie Methyl-6-desoxy-hexopyranosid-6-sulfonsäuren neu synthetisiert und charakterisiert.

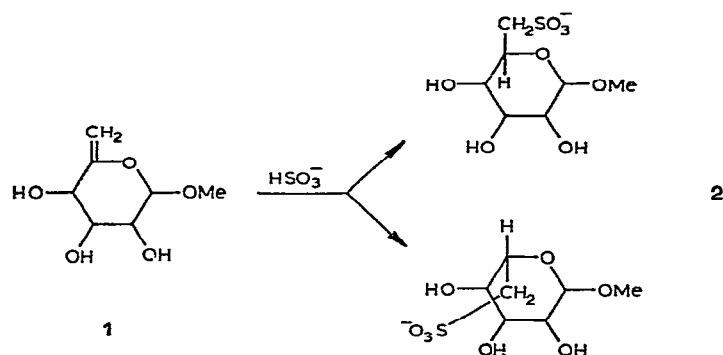
SUMMARY

The product ratios of the radical addition of sodium hydrogen[³⁵S]sulfite to eight different methyl 6-deoxy-hex-5-enopyranosides have been determined. Conformational analysis of the results enabled a direct comparison of diastereomeric monosaccharides for the first time, led to a new conformational factor (ring-O-1:O_a-3 interaction), and confirmed the already known interaction energies at a pyranose ring. In performing this work, many new methyl 6-deoxy-6-iodohexopyranosides, methyl 6-deoxy-hex-5-enopyranosides, their peracetates and many methyl 6-deoxyhexopyranoside-6-sulfonic acids have been synthesized and characterized.

EINFÜHRUNG

In einer früheren Arbeit wurde die Stereoselektivität der radikalischen Hydrogen[³⁵S]sulfid-Addition an Methyl-6-desoxy-hex-5-enopyranoside (1) untersucht¹. Bei den verwendeten fünf von acht möglichen diastereomeren Hex-5-enopyranosiden — Methyl-6-desoxy- α -D- und - β -D-xylo- (3 und 4), - β -L- und

*Zuckersulfonsäuren, Teil IV. Teil III: J. LEHMANN UND H. REINSHAGEN, *Synthesis* (1973) 222–224.



- α -L-arabino- (5 und 6) sowie - α -D-lyxo-hex-5-enopyranosid (7) — konnte gezeigt werden, daß ein Zusammenhang zwischen dem Mengenverhältnis der entstehenden 5-epimeren Methyl-6-desoxy-hexopyranosid-6-sulfonsäuren (2) und deren relativer konformativer Stabilität besteht.

Mit Hilfe bereits bekannter partieller Wechselwirkungsenergien^{2,3} wurde in vier von fünf Fällen gute quantitative Übereinstimmung zwischen den berechneten relativen freien Energiedifferenzen und den experimentell ermittelten Produktverhältnissen der 5-epimeren Glykosid-6-sulfonsäuren gefunden.

Auf Grund der Diskrepanz im Falle des Methyl-6-desoxy- α -D-lyxo-hex-5-enopyranosids (7) wurden die Parameter für die Wechselwirkung der glykosidischen Methoxy-Gruppe dann so modifiziert, daß auch hier optimale Übereinstimmung zwischen berechneten und experimentellen Werten erzielt wurde, ohne die Übereinstimmung in den übrigen vier Fällen zu gefährden.

Jüngste Untersuchungen unter Einbeziehung der drei fehlenden diastereomeren Methyl-6-desoxy-hex-5-enopyranoside — Methyl-6-desoxy- β -D-lyxo- (8), - α -D- und - β -D-ribo-hex-5-enopyranosid (9 und 10) — zeigen, daß diese Modifizierung nicht gerechtfertigt war, sondern daß für eine weitgehende Übereinstimmung in allen anderen Fällen die oben erwähnte Diskrepanz im Falle 7 toleriert werden muß.

ERGEBNISSE

Die acht diastereomeren Methyl-6-desoxy-hex-5-enopyranoside (3–10) wurden jeweils unter gleichen Bedingungen in gepufferter wässriger Lösung mit Natriumhydrogen[^{35}S]sulfid umgesetzt; in sechs verschiedenen Versuchsreihen wurde dabei das molare Verhältnis von Substrat zu Natriumhydrogen[^{35}S]sulfid variiert. Nach papierchromatographischer Auftrennung der Reaktionsgemische konnten drei Zonen mit Radioaktivität (A, B und C) lokalisiert werden (Tab. I). Bei den Verbindungen der Zone A und B handelte es sich um [^{35}S]Sulfat (infolge Autoxidation von [^{35}S]Sulfid¹) und [^{35}S]Sulfoacetat (als Folgeprodukt einer Nebenreaktion⁴), wie durch papierchromatographischen und elektrophoretischen Vergleich mit authentischem Material und schließlich durch Cokristallisation sichergestellt werden

TABELLE I

PAPIERCHROMATOGRAPHISCHE (R_F)^a UND ELEKTROPHORETISCHE MOBILITÄTEN (M_S)^b ³⁵S-MARKIERTER VERBINDUNGEN NACH DER HYDROGEN[³⁵S]SULFIT-ADDITION AN DIE METHYL-6-DESOXY-HEX-5-ENOPYRANOSIDE

Versuch	Ausgangsverbindung: Methyl-6-desoxy-hex-5-enopyranosid	Zone ^c	R_F -Wert ^d	R_F -Wert ^{d,e}	M_S -Wert ^f (Na-Acetat)	M_S -Wert ^d (Borat)	Verbindung ^g
I	α -D-xylo- (3)	A	0,20	0,20	1,0	1,0	Sulfat
		B	0,31	0,32	0,95	0,90	Sulfoacetat
		C	0,55	0,42	0,30	0,36	Methyl-6-desoxy- α -D-glucopyranosid-6-sulfonsäure (11)
II	β -D-xylo- (4)	A	0,21	0,20	1,0	1,0	Sulfat
		B	0,32	0,32	0,95	0,90	Sulfoacetat
		C	0,54	0,42	0,30	0,36	Methyl-6-desoxy- β -D-glucopyranosid-6-sulfonsäure (12)
			0,60	0,45		0,43	Methyl-6-desoxy- α -L-idopyranosid-6-sulfonsäure (13)
III	β -L-arabino- (5)	A	0,21	0,21	1,0	1,0	Sulfat
		B	0,32	0,31	0,95	0,90	Sulfoacetat
		C	0,52	0,40	0,30	0,44	Methyl-6-desoxy- α -D-galaktopyranosid-6-sulfonsäure (14)
			0,57	0,50		0,53	Methyl-6-desoxy- β -L-altropyranosid-6-sulfonsäure (15)
IV	α -L-arabino- (6)	A	0,21	0,21	1,0	1,0	Sulfat
		B	0,32	0,31	0,95	0,90	Sulfoacetat
		C	0,54	0,41	0,30	0,46	Methyl-6-desoxy- β -D-galaktopyranosid-6-sulfonsäure (16)
			0,60	0,50		0,54	Methyl-6-desoxy- α -L-altropyranosid-6-sulfonsäure (17)

Fortsetzung Tabelle I fgl. Seite

TABELLE I (Fortsetzung)

Versuch	Ausgangsverbindung: Zone ^c Methyl-6-desoxy-hex- 5-enopyranosid	R _F -Wert ^d	R _F -Wert ^{d,e}	M _S -Wert ^f (Na-Acetat)	M _S -Wert ^d (Borat)	Verbindung ^g
V	α-D-lyxo- (7)	A 0,22 B 0,32 C 0,58	0,21 0,31 0,50	1,0 0,95 0,30	1,0 0,90 0,40	Sulfat Sulfoacetat Methyl-6-desoxy-α-D-mannopyranosid-6-sulfonsäure (18) Methyl-6-desoxy-β-L-gulopyranosid-6-sulfonsäure (19)
VI	β-D-lyxo- (8)	A 0,20 B 0,30 C 0,52	0,21 0,31 0,41	1,0 0,95 0,30	1,0 0,90 0,34	Sulfat Sulfoacetat Methyl-6-desoxy-β-D-mannopyranosid-6-sulfonsäure (20) [+ Methyl-6-desoxy-α-L-gulopyranosid-6-sulfonsäure (21)]
VII	α-D-ribo- (9)	A 0,21 B 0,31 C 0,54	0,21 0,33 0,41	1,0 0,95 0,30	1,0 0,90 0,33	Sulfat Sulfoacetat Methyl-6-desoxy-α-D-allopyranosid-6-sulfonsäure (22) Methyl-6-desoxy-β-L-talopyranosid-6-sulfonsäure (23)
VIII	β-D-ribo- (10)	A 0,21 B 0,31 C 0,52	0,23 0,32 0,42	1,0 0,95 0,30	1,0 0,90 0,40	Sulfat Sulfoacetat Methyl-6-desoxy-β-D-allopyranosid-6-sulfonsäure (24) Methyl-6-desoxy-α-L-talopyranosid-6-sulfonsäure (25)
			0,58	0,45	0,38	

^aAbsteigend auf Whatman Nr. 1-Chromatographiepapier in wässrigem Ammoniumacetat-Äthanol. ^bIn Natriumacetat- (pH 10) bzw. Borat-Puffer (pH 10); ^cM_S, Strecke Start-Substanz/Strecke Start-Sulfat. ^dVgl. Text. ^eDie Werte sind einem Papierchromatogramm bzw. Elektrophoretogramm entnommen und nicht gerundet; bei verschiedenen Papierchromatogrammen bzw. Elektrophoretogrammen differieren die Werte um ±0,05; ^fNach 12-stündiger Hydrolyse mit 4M Salzsäure bei 90°. ^gDie Werte sind auf die nächsten 0,05 auf- bzw. abgerundet. ^hMit ³⁵S markiert.

konnte. Bei den radioaktiven Verbindungen der Zone C handelte es sich um die Methyl-6-desoxy-hexopyranosid-6-sulfonsäuren, wie qualitativ durch Behandlung mit Perjodat-Schiff'schem Reagens gezeigt werden konnte⁵. Nach der Säurehydrolyse wiesen die Verbindungen der Zone C kleinere R_F -Werte auf als zuvor (Tab. I), wie dies bei der Umwandlung von Methylglykosiden in freie Monosaccharide zu erwarten ist⁶. Bei der Elektrophorese in Natriumacetat-Puffer zeigten alle Verbindungen der Zone C die gleiche, in Borat-Puffer hingegen unterschiedliche Mobilität⁷. Den Beweis schließlich für die Identität jeweils eines der zwei möglichen Additionsprodukte bei jedem der Versuche I–VIII lieferte die Cochromatographie⁶ mit authentischen Methyl-6-desoxy-hexopyranosid-6-sulfonsäuren („Fingerprint“) und bei manchen Verbindungen darüber hinaus die Cokristallisation (Tab. II) (Cokristallisation war

TABELLE II

COKRISTALLISATION EINIGER METHYL-6-DESOXY-HEXOPYRANOSID-6-SULFONSÄUREN

Methyl-6-desoxy- hexopyranosid-6- sulfonsäure	Aktivität in c.p.m./mg Substanz ^a					
	der Lösung	der Kristallisate				
		1.	2.	3.	4.	5.
α -D-Glucos- ^b (11)	692	684 (100)	696 (100)			
β -D-Galakto- ^c (16)	3973	3898 (100)	3886 (100)	4025 (100)		
β -D-Galakto- ^c - α -L-Altro- ^d (16-17)	2013	1845 (92)	1743 (86,6)	1632 (81,1)	1561 (77,8)	1548 (76,9)
α -D-Manno- ^b - β -L-Gulo- ^d (18-19)	1471	1425 (96,9)	1400 (95,2)	1361 (92,5)	1380 (93,8)	

^aDie Zahlen in Klammern geben die Einbaurate (in %) an. ^bNatrium-Salz. ^cCyclohexylammonium-Salz. ^dCokristallisation des Epimeren-Gemisches mit einer authentischen Komponente (16 bzw. 18) bis zur konstanten spezifischen Aktivität.

nicht bei allen Verbindungen möglich, weil die Methyl-6-desoxy-hexopyranosid-6-sulfonsäuren nur in wenigen Fällen kristallisiert werden konnten). In drei Fällen ließen sich die Verbindungen aus Zone C weder papierchromatographisch noch elektrophoretisch unter den angewandten Bedingungen in die jeweils zwei denkbaren 5-epimeren Additionsprodukte auftrennen:

Versuch I. — Verbindung 3 lieferte, wie schon früher beobachtet worden war^{1,8}, nur eine nachweisbare Glykosid-6-sulfonsäure 11. Durch Cokristallisation (Tab. II) konnte sichergestellt werden, daß die 5-epimere Methyl-6-desoxy- β -L-idopyranosid-6-sulfonsäure (26) nicht nur wegen ungenügender Trennfähigkeit durch die papierchromatographischen und elektrophoretischen Methoden unauffindbar blieb.

Versuch V. — Bei der Additionsreaktion an 7 konnte keine Trennung der beiden zu erwartenden Verbindungen 18 und 19 erzielt werden. Erst durch Co-

kristallisation des ^{35}S -markierten Additionsprodukts aus Zone C mit authentischem Natrium-Methyl-6-desoxy- α -D-mannopyranosid-6-sulfonat (18) bis zur konstanten spezifischen Aktivität wurde das Auftreten von 19 indirekt bewiesen (Tab. II).

Versuch VI. — Im Falle der Hydrogensulfit-Addition an 8 gelang es nicht, das ^{35}S -markierte Produkt in Zone C papierchromatographisch oder elektrophoretisch in die möglicherweise vorhandenen Epimeren 20 und 21 zu trennen. Da es bisher nicht möglich war, Methyl-6-desoxy- β -D-mannopyranosid-6-sulfonsäure (20) weder als Salz noch in freier Form zu kristallisieren, konnte auch durch Cokristallisation das gesuchte Produktverhältnis 20 zu 21 nicht ermittelt werden.

Bei allen übrigen Versuchen (II, III, IV, VII und VIII) entstanden beide Epimeren in jeweils unterschiedlichen Mengenverhältnissen. Die ^{35}S -Aktivitäten der einzelnen Methyl-6-desoxy-hexopyranosid-6-sulfonsäuren wurden nach der Auftrennung (Papierchromatographie und Elektrophorese) mit einem fensterlosen Zählgerät quantitativ erfaßt. Auf diese Weise konnten die Mengenverhältnisse K der 5-epimeren Additionsprodukte sehr genau bestimmt werden (Tab. III). Für das Paar 16 und 17 (Versuch IV) wurde das Verhältnis K noch zusätzlich durch Cokristallisation mit der unmarkierten Verbindung 16 ermittelt, für 18 und 19 (Versuch V) wurde K nur aus der Cokristallisation abgeleitet (Tab. II).

DISKUSSION

Der auffallende Zusammenhang zwischen den Produktverhältnissen der bei der Addition von Hydrogensulfit an die Methyl-6-desoxy-hex-5-enopyranoside entstehenden 5-epimeren Methyl-6-desoxy-hexopyranosid-6-sulfonsäuren und der konformativen Stabilität der entsprechenden Hexopyranoside, die sich nach Angyal als Summe partieller Wechselwirkungsenergien berechnen läßt^{2,3}, veranlaßte uns, quantitative Vergleiche anzustellen.

Mit Hilfe der Angyal'schen Parameter wurden für alle 16 diastereomeren Methyl-6-desoxy-hexopyranosid-6-sulfonsäuren die relativen freien Energieinhalte für beide Sesselkonformationen errechnet*. Die Wechselwirkungsenergie der Sulfomethyl- wurde dabei der einer Hydroxymethyl-Gruppe und die der Methoxy- der einer Hydroxy-Gruppe gleichgesetzt^{2,3,9,10-13}. Bildet man nun die Differenz der relativen freien Energieinhalte der 5-epimeren Verbindungen**, so erhält man Werte, die in Tab. III den aus den experimentell bestimmten Produktverhältnissen sich ergebenden Differenzen der freien Energie gegenübergestellt sind. Die Berechtigung für eine solche Gegenüberstellung berechneter und experimenteller Werte ergibt sich aus der Additionskinetik, die deshalb am Beispiel der Hydrogensulfit-Addition an 3 erläutert werden soll.

*Es zeigte sich, daß allgemein^{3,14-16} diejenigen Konformationen mit axialer Sulfomethyl-Gruppe [$^1\text{C}_4(\text{D})$ bzw. $^4\text{C}_1(\text{L})$] energetisch weitaus ungünstiger sind als die entsprechenden Formen mit äquatorialem Substituenten am C-5.

**Es wurden immer nur die Differenzen zwischen den energetisch günstigsten Konformeren [$^4\text{C}_1(\text{D})$ bzw. $^1\text{C}_4(\text{L})$] zur Berechnung herangezogen.

TABELLE III

PRODUKTVERHÄLTNISSE K SOWIE EXPERIMENTELL BESTIMMTE UND
BERECHNETE ENERGIEDIFFERENZEN ΔG (IN KCAL/MOL)

Versuch	Epimere Additionsprodukte ^a	Produktver- hältnis K ^b	Differenz der freien Energie		
			$\Delta G_{\text{exp.}}$	$\Delta G_{\text{ber.}}^c$	$\Delta G_{\text{ber.}}^d$
I	α -D-glucos- (11) β -L-ido- (26)	—	—	2,15	2,95
II	β -D-glucos- (12) α -L-ido- (13)	14,0	1,6	1,8	1,8
III	α -D-galactos- (14) β -L-altro- (15)	5,4	1,0	1,0	1,0
IV	β -D-galactos- (16) α -L-altro- (17)	3,0 ^e	0,65	0,65	0,65
V	α -D-manno- (18) β -L-gulo- (19)	15,0 ^f	1,6	1,05	1,05
VI	β -D-manno- (20) α -L-gulo- (21)	?	?	0,55	0,55
VII	α -D-allo- (22) β -L-talo- (23)	15,0	1,6	0,6	1,5
VIII	β -D-allo- (24) α -L-talo- (25)	5,5	1,0	0,1	1,0

^aMethyl-6-desoxy-hexopyranosid-6-sulfonsäure. ^bAbweichung bei sechs verschiedenen Versuchsreihen mit unterschiedlichen Konzentrationen an Natriumhydrogen[³⁵S]sulfid: $\pm 2\%$. ^cBerechnet mit den Angyal'schen Werten^{2,3}. ^dBerechnet mit den Angyal'schen Werten und dem neu eingeführten Parameter Ring-O-1:O₆-3 = 0,45 kcal/Mol. ^eVgl. das durch Cokristallisation bestimmte Verhältnis 3,3:1 (Tab. II). ^fDurch Cokristallisation bestimmt (Tab. II).

Die Additionsreaktion. — Verbindung 3 liegt in wässriger Lösung in Form zweier Konformer vor, ⁴C₁ und ¹C₄ (Abb. 1), deren Populationen durch ihre relativen freien Energieinhalte bestimmt werden. Diese reagieren mit dem vorhandenen Startradikal^{17,18} $\cdot\text{SO}_3^-$ im Additionsschritt A unter Bildung radikalischer Zwischenstufen, die der Anschaulichkeit wegen zunächst als planar am radikalischen C-5 angesehen werden. Die Aktivierungsenergie für diesen Additionsschritt und Bildung eines planaren Intermediärradikals ist sicher bei beiden Konformeren gleich groß, da in beiden Fällen sowohl der sterische Faktor, die Annäherung des $\cdot\text{SO}_3^-$ -Radikals an die exocyclische Doppelbindung, als auch der chemische Faktor, die Spaltung der C=C-pi- und Bildung der S-C-Bindung, gleich groß sind.

Die Sulfomethyl-Gruppe weicht nun entweder in die äquatoriale Position aus (3a bzw. 3c in Abb. 1) oder aber sie nimmt die energetisch ungünstige axiale Lage (3b bzw. 3d) ein. Über die tatsächliche Gestalt von C-Radikalen gehen die Meinungen auseinander¹⁹. E.S.R.-Untersuchungen am Methyl- oder Äthyl-Radikal machen eine ebene oder nahezu ebene Form wahrscheinlich²⁰. Andererseits schließt eine erzwungene pyramidale Struktur des Reaktionszentrums Radikalreaktionen

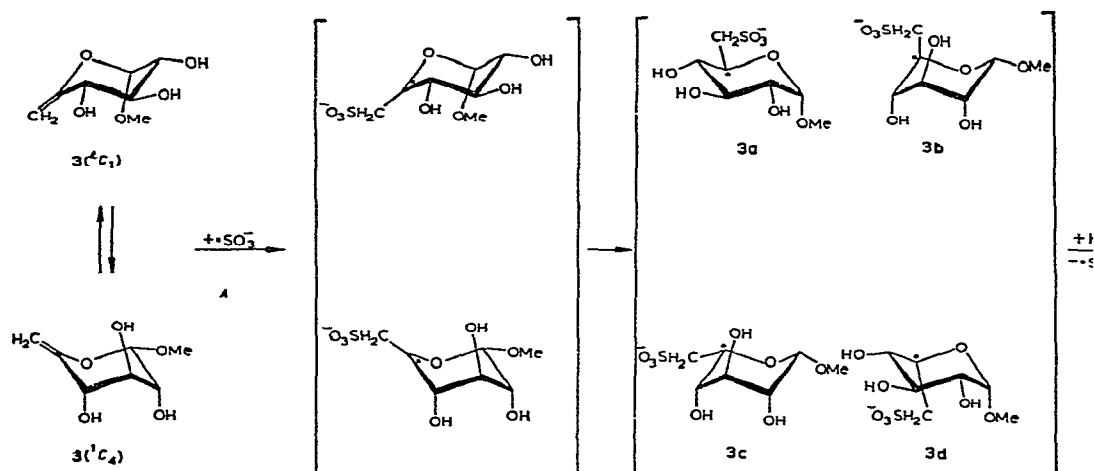


Abb. 1. Radikalische Addition von Hydrosulfit an Methyl-6-desoxy- α -D-xyllo-hex-5-enopyranosid (3) (zur Erläuterung s. Text).

nicht aus²¹. Schließlich wurde für Radikalzentren mit elektronegativen α -Substituenten die pyramidale Form bewiesen²². Ein planares Intermediärradikal als Reaktionspartner beim Abstraktionsschritt B (Abb. 1) wird aus folgenden Gründen ausgeschlossen: Bei einem solchen sollte die Absättigung mit Wasserstoff aus der *exo*-Position heraus begünstigt sein. Im Gegensatz zum experimentellen Ergebnis sollte also bei der beschriebenen Reaktion viel Produkt der *L*-Reihe (26) neben wenig der *D*-Reihe (11) entstehen. Es entsteht aber nur 11, ähnlich wie in einem analogen Fall, bei der Addition von Thioessigsäure an 4-*tert*-Butyl-1-methylen-cyclohexan nur 8% *cis*-Produkt (*exo*-Angriff) neben 92% *trans*-Produkt (*endo*-Angriff) gebildet werden²³.

Die Gleichgewichtseinstellung zwischen 3a und 3d bzw. 3b und 3c entspricht der Inversion am Kohlenstoffradikal, 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 Sulfomethyl-Gruppe (3a und 3c) liegen. Neben der günstigeren sterischen Anordnung^{3,14,15} liegt ein besonderer Vorzug in der besseren Solvatationsmöglichkeit²⁴ der äquatorialen Sulfomethyl-Gruppe gegenüber der axialen in 3b und 3d. Verbindungen 3a und 3b bzw. 3c und 3d können durch Ringinversion ineinander übergehen. Wenn für den Abstraktionsschritt B (Abb. 1), in dem die Fixierung der Konfiguration am C-5 durch Absättigung mit Wasserstoff erfolgt, eine genügend hohe Aktivierungsenergie im Vergleich zur Barriere der Ringinversion erforderlich ist, so können sich 3a, 3b, 3c und 3d zugunsten der konformativ stabilsten Anordnung (3a) ins Gleichgewicht setzen. Diese Annahme erscheint durch die folgenden Überlegungen plausibel:

(a) Die Energiebarriere für die Inversion sechsgliedriger Ringe mit einem radikalischen Zentrum von der Art 3a–3d ist nicht bekannt. Aus der Tatsache aber,

daß die Inversionsschwelle für Cyclohexanon¹² beträchtlich unter der des Cyclohexans liegt^{11,12,25}, die gleich der von Tetrahydropyran und Pyranosezuckern ist²⁶, kann man eine ähnlich herabgesetzte Inversionsschwelle für das Cyclohexylradikal und damit auch für Radikale vom Typ **3a–3d** herleiten.

(b) Zwei Umstände machen eine hohe Aktivierungsenergie für den Abstraktionsschritt *B* wahrscheinlich. Zum einen können sich Intermediärradikale vom Typ **3a–3d** durch Konjugation mit dem benachbarten Ringsauerstoff stabilisieren, und zum anderen läßt sich aus der Differenz der für die Spaltung der S–H-Bindung aufzubringenden Energie (≥ 90 kcal/Mol) und der bei der Bildung der C–H-Bindung gewonnenen Energie (90 kcal/Mol) ableiten, daß der kettenübertragende Schritt *B* wärmenneutral oder gar endotherm verläuft. Dem Wert für die Bindungsdissoziationsenergie von H–SO₃[–] liegen folgende Daten zu Grunde: Die Dissoziationsenergie für H–SCH₃ und H–SC₂H₅ beträgt²⁷ 90 kcal/Mol. Folglich wird auch der Wert für Propanthiol *ca.* 90 kcal/Mol betragen. Sowohl Propanthiol als auch Hydrogensulfit wurden radikalisch an Styrol addiert²⁸. Dabei beobachtete man bei der Hydrogensulfit-Addition ausschließlich Cooxidation, d.h., statt des Abstraktionsschritts erfolgte Reaktion des Adduktradikals mit Sauerstoff (beim Sauerstoffpartialdruck der Luft), während mit dem Thiol Cooxidation nur bei höheren O₂-Drucken erfolgte¹⁸. Daraus wird geschlossen, daß die Bindungsdissoziationsenergie für H–SO₃[–] \geq H–SR = 90 kcal/Mol ist. Die genaue Bindungsdissoziationsenergie für die C–5–H-Bindung an einem Zuckerpyranosering ist nicht bekannt; statt dessen wurde einer Tabelle²⁷ der Wert für H–CH(CH₃)OH und für H–C(CH₃)₂OH (90 kcal/Mol) entnommen.

Nach dem Curtin–Hammett'schen Prinzip²⁹ hängt dann das Verhältnis der Reaktionsprodukte allein vom Energieunterschied der Übergangszustände **3a** und **3b** → **11** bzw. **3c** und **3d** → **26** ab. Um an Hand von Stabilitätsunterschieden zwischen diesen Übergangszuständen das Produktverhältnis von **11** und **26** berechnen zu können, ist die genaue Kenntnis dieser Übergangszustände erforderlich. Dies ist jedoch unmöglich. Stattdess wurde ein anderer Weg beschritten: Es wurden die Energieunterschiede der Additionsprodukte vom Typ **11** und **26** berechnet in der Annahme, daß die Energiedifferenz zwischen den Übergangszuständen sich nicht wesentlich von der Energiedifferenz zwischen den Additionsprodukten unterscheidet, wohl wissend, daß es sich dabei um eine grobe Vereinfachung der tatsächlichen Verhältnisse handeln kann.

Die Übereinstimmung zwischen experimentell bestimmten und berechneten Werten (Tab. III) ist in einigen Fällen (Versuche I, II, III und IV) sehr gut. Es erhebt sich die Frage, warum Experiment und Theorie nicht in allen Fällen übereinstimmen. Im folgenden werden verschiedene Antworten auf diese Frage diskutiert.

Modifizierung der Wechselwirkungsenergien. — Bei der Berechnung der relativen freien Energieinhalte wurde das konformative Gewicht der Sulfomethyl- bzw. der Methoxy-Gruppe dem der Hydroxymethyl- bzw. Hydroxy-Gruppe gleichgesetzt. Möglicherweise ist darin der Grund für die Abweichungen zwischen Berechnung und Experiment bei den Versuchen V, VII und VIII zu suchen.

Die Konformationsenergie der Sulfomethyl-Gruppe geht jedoch in die Energiedifferenz zwischen den Epimeren in 4C_1 (D)- und 1C_4 (L)-Konformation überhaupt nicht ein: In beiden Konformationen steht die äquatoriale Sulfomethyl-Gruppe sowohl zu einem äquatorialen als auch zu einem axialen Substituenten am C-4 in gauche-Beziehung, der Betrag ihrer Konformationsenergie ist also für die Energiedifferenz zwischen den Epimeren unerheblich³⁰.

Der glykosidischen Methoxy-Gruppe könnte vielleicht ein etwas größeres konformatives Gewicht als einer Hydroxy-Gruppe zukommen^{2,10,31,32}. Jede Veränderung ihrer Werte — z.B., um die große Diskrepanz bei Versuch VIII zu korrigieren — wirkte sich aber in unerwünschtem Sinne bei dem Anomeren (Versuch VII) aus und müßte zwangsläufig auch bei den anderen Produktpaaren zu schlechteren Ergebnissen führen.

Wenn aber ein Parameter allein nicht verändert werden darf, so müssen womöglich mehrere, also auch die Angyal'schen Parameter^{2,3}, zugleich modifiziert werden. Es bietet sich hier die seltene Gelegenheit, unter Einbeziehung aller möglichen Konfigurationen am Pyranosering die nicht-bindenden Wechselwirkungsenergien *de novo* zu ermitteln. Die experimentell bestimmten Energiedifferenzen zusammen mit einer Analyse³³ der sich ändernden konformativen Faktoren bei den jeweiligen Epimerenpaaren liefern den folgenden Satz von Gleichungen*:

Reaktion II (4 → 12 + 13)

$$-3(\text{O-1:O-2}) + 2(\text{O}_a:\text{H}_a) + 2(\text{O}_a:\text{O}_a) - \text{AE}_1 = 1,6 \text{ kcal/Mol}$$

Gleichung II

Reaktion III (5 → 14 + 15)

$$-(\text{O-1:O-2}) + \text{AE}_2 = 1,0 \text{ kcal/Mol}$$

Gleichung III

Reaktion IV (6 → 16 + 17)

$$-2(\text{O-1:O-2}) + 2(\text{O}_a:\text{H}_a) + (\text{O}_a:\text{O}_a) - \text{AE}_1 = 0,65 \text{ kcal/Mol}$$

Gleichung IV

Reaktion V (7 → 18 + 19)

$$+ \text{AE}_1 = 1,6 \text{ kcal/Mol}$$

Gleichung V

Reaktion VII (9 → 22 + 23)

$$-2(\text{O}_a:\text{H}_a) + \text{AE}_3 = 1,6 \text{ kcal/Mol}$$

Gleichung VII

Reaktion VIII (10 → 24 + 25)

$$-(\text{O-1:O-2}) + (\text{O}_a:\text{O}_a) - \text{AE}_1 = 1,0 \text{ kcal/Mol}$$

Gleichung VIII

Aber dieser Satz von Gleichungen läßt sich nicht lösen, wie leicht überprüft werden kann. Wenn die früher über Additionskinetik und Produktanalyse angestellten Überlegungen richtig waren, gibt es dafür nur eine Erklärung: Allein mit den von Angyal berücksichtigten konformativen Faktoren läßt sich keine vollkommene

*($\text{X}_a:\text{Y}_a$) für 1,3-diaxiale, (X-1:Y-2) für gauche-Wechselwirkung zwischen den Atomen X und Y; AE_1 , AE_3 : Anomerer Effekt bei äquatorialem bzw. axialem Substituenten am C-2; AE_2 : Anomerer Effekt bei axialen Substituenten an C-2 und C-3.

Übereinstimmung der experimentellen und der berechneten Werte erreichen. Offenbar müssen noch andere Faktoren^{12,34-36} berücksichtigt werden, deren Einfluß auf den relativen freien Energieinhalt einer Konformation bisher unterschätzt oder nicht erkannt wurde.

Neue konformative Faktoren. — Vor allem bei den Versuchen VII und VIII bestand eine deutliche Diskrepanz zwischen Berechnung und Experiment (Tab. III). Auffallend war, daß es sich in beiden Fällen um das Paar Allose–Talose (Abb. 2) handelte und daß berechnete und experimentelle Werte mit 1,0 und 0,9 kcal/Mol um praktisch den gleichen Betrag differierten. Offenbar ist die Talose energetisch weniger günstig — oder die Allose günstiger — als es die Summation der Angyal'schen Parameter erkennen läßt.



Abb. 2. D-allo- und L-talo-Konfiguration (ohne Berücksichtigung der anomeren Konfiguration) in der bevorzugten Sesselform.

Eine eingehende Prüfung aller Konfigurationen ließ nur ein Inkrement erkennen, das die berechneten Differenzen zwischen Allose und Talose erhöht, die Werte der übrigen Epimerenpaare aber nicht wesentlich beeinflusst: Die Wechselwirkung einer axialen Hydroxy-Gruppe mit dem Ringsauerstoff (Ring-O-1:O_a-3-Wechselwirkung) (siehe Schema 1). Ein Wert von 0,45 kcal/Mol für diese sterische Anordnung schaffte bei den Versuchen VII und VIII Übereinstimmung zwischen den berechneten und experimentell bestimmten Energiedifferenzen und veränderte zugleich die berechneten Werte der übrigen Paare bis auf eine Ausnahme (Versuch I) nicht (Tab. III).



Schema 1

Abschließende Betrachtungen. — Nach Berücksichtigung der neuen (Ring-O-1:O_a-3)-Wechselwirkung wird bis auf eine Ausnahme (Versuch V) in allen Fällen quantitative Übereinstimmung zwischen berechneten und experimentell bestimmten Werten erzielt (Tab. III). Das experimentelle Ergebnis von 1,6 kcal/Mol bei Versuch V muß allerdings unter dem Aspekt gesehen werden, daß das Produktverhältnis **18** zu **19** nur mit der weniger genauen Methode der Cokristallisation ermittelt werden konnte

[vgl. dazu das auf zweierlei Weise ermittelte Produktverhältnis bei Versuch IV (Tab. III)].

Nach den Berechnungen (Tab. III) sollte bei Versuch VI das Produktverhältnis besonders ausgeglichen sein (20 zu 21 = 2,5:1); umso unbefriedigender ist es, daß ausgerechnet bei diesem Versuch kein experimenteller Wert bestimmt werden konnte.

Auf die Mischungsentropie bei Pyranose-Derivaten, die in stärkerem Maß auch die instabilere Konformation einnehmen können, wurde bisher nicht eingegangen. Die Berechnungen zeigen jedoch, daß die Energieunterschiede zwischen den Konformeren der untersuchten Aldohexopyranose-Derivate tatsächlich so groß sind, daß der relative freie Energieinhalt der Verbindungen durch das stabilere Konformere genügend genau wiedergegeben wird.

Durch Einführung der (Ring-O-1:O_a-3)-Wechselwirkung werden die qualitativen Aussagen der Angyal'schen Methode über die vorherrschende Konformation einer Aldohexose oder -pentose^{2,3} nicht beeinflusst. Überdies bleibt auch die quantitative Bestätigung der berechneten Energieinhalte durch richtige Voraussage der Anomeren-Gleichgewichte der Aldosen^{2,3} in vollem Umfang erhalten.

Insofern stellen die Ergebnisse dieser Arbeit eine weitere experimentelle Bestätigung der bisher bekannten Konformationsenergien dar, die zum großen Teil am Cyclohexan-System gewonnen^{2,3,37} und auf Zucker mit Pyranose-Ring übertragen worden sind^{2,3}. Dabei wurde jedoch der gauche-Wechselwirkung eines axialen Substituenten mit dem Ringsauerstoff offensichtlich keine Bedeutung beigemessen.

Bei der früheren rechnerischen Bestimmung der vorherrschenden Konformation und des Anomeregleichgewichts der Aldosen — insbesondere der betroffenen Alloose und Talose — konnte das Fehlen des (Ring-O-1:O_a-3)-Instabilitätsfaktors nicht erkannt werden, weil jeder Zucker für sich, also z.B. Alloose-⁴C₁ und -¹C₄ oder α -D- und β -D-Alloose, behandelt wurde^{2,3}. Erst der direkte Vergleich diastereomerer Zucker, wie er zum ersten Male durch die konformationsanalytische Auswertung der radikalischen Hydrogensulfit-Addition an die Methyl-6-desoxy-hex-5-enopyranoside ermöglicht wurde, mußte zu dem neuen (Ring-O-1:O_a-3)-Instabilitätsfaktor führen, der sich harmonisch in das komplexe System additiver Wechselwirkungsenergien einfügt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Methoden. — Dünnschichtchromatogramme wurden mit DC-Fertigplatten Kieselgel F₂₅₄ (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 mit Joddampf oder durch Besprühen mit konz. Schwefelsäure und anschließendes Erhitzen auf 110°.

Papierchromatogramme wurden absteigend auf Whatman-Chromatographiepapier (Nr. 1, 3 und 4) mit M wässrigem Ammoniumacetat-Äthanol (3:7, v/v) oder mit Pyridin-1-Butanol-Wasser (4:6:3, v/v) angefertigt. Unmarkierte Zucker wurden

mit acetonischem Silbernitrat-äthanolischem Natriumhydroxid, mit Anilinthalat oder mit Perjodat-Fuchsin-schwefliger Säure sichtbar gemacht. ³⁵S-markierte Verbindungen wurden mit Hilfe eines fensterlosen Zählgeräts (Packard Radiochromatogram Scanner, Model 7200) lokalisiert oder mit Röntgenfilmen (Kodak, blauempfindlich, einfach beschichtet) autoradiographiert.

Die quantitative Bestimmung der ³⁵S-Radioaktivität erfolgte entweder durch Planimetrieren (Planimeter Modell 30 010, A. Ott, Kempten) der mit Hilfe des fensterlosen Zählgeräts (vgl. Papierchromatographie) erhaltenen Diagramme oder durch Flüssigkeitsscintillationszählung (Nuclear Chicago Liquid Scintillation System, 720 Series).

Bei der Säulenchromatographie wurde Kieselgel 0,05–0,2 mm (70–325 ASTM; E. Merck, Darmstadt) verwendet; pro Gramm aufzutragender Substanz wurden 200 ml Säulenvolumen veranschlagt. Äther-Petroläther (60–70°) bzw. Äther-Hexan (4:1, v/v) diente als Laufmittel. Fraktionen von 5–15 ml wurden aufgefangen und dünn-schicht- und gaschromatographisch untersucht.

Electrophoretogramme (Pherograph-Original-Frankfurt nach Wieland-Pfleiderer, Hormuth-Vetter, Heidelberg-Wiesloch) wurden in Borat-Puffer (0,066M Borax mit wässriger Natriumhydroxyd-Lösung auf pH 10 eingestellt) oder in Natriumacetat-Puffer (0,1M Natriumacetat mit Natriumcarbonat auf pH 10 eingestellt) auf Whatman Nr. 4-Chromatographiepapier angefertigt; angelegte Spannung 750–900 V; Stromstärke 45–70 mA; Dauer 2,5–6 h.

Zur Acetylierung wurde der Zucker mit Acetanhydrid-Pyridin (2:3, 12,5 ml pro Gramm Substanz) unter Eiskühlung versetzt und 12 h bei Raumtemperatur aufbewahrt. Die Aufarbeitung erfolgte auf zwei Arten: (a) Die Reaktionslösung wurde in Eis-Wasser eingetragen und das ausgefallene Produkt abgesaugt; oder (b) die Reaktionslösung wurde *in vacuo* zur Trockene eingeeengt, der Rückstand mit Chloroform aufgenommen, mit wässrigem Natriumhydrogencarbonat und mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert.

Die Entacetylierung wurde mit katalytischen Mengen Natrium-Methylat in abs. Methanol vorgenommen (5–8 ml 10mM Natrium-Methylat auf 1 g Substanz). Nach 2–4 h war vollständiger Umsatz erzielt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* abdestilliert und kristalline Verbindungen durch Umkristallisation gereinigt; sirupöse Verbindungen wurden entweder mit Wasser aufgenommen, mit Ionenaustauscher (Amberlite IR-120, H⁺) neutralisiert und konzentriert oder mit abs. Essigester aufgenommen, nach Zusatz von Aktivkohle mit gasförmigem Kohlendioxyd behandelt, abfiltriert und eingeeengt.

Methyl-hexopyranosid-Derivate. — Der Syntheseweg für alle acht 5,6-ungesättigten Methyl-glykopyranoside (3–10) war der gleiche und umfaßte die folgenden Reaktionsschritte: Glykosidierung, Tosylierung in 6-Stellung, Acetylierung der sekundären Hydroxyl-Funktionen, Austausch der primären Tosyl-Gruppe gegen Jod, Abspaltung von Jodwasserstoff und Entacetylierung. In manchen Fällen wurde auch erst nach dem Austausch der primären Tosyl-gruppe acetyliert.

Durch Substitutionsreaktion wurden aus den Methyl-6-desoxy-6-jodhexo-

TABELLE IV

ÜBERSICHT ÜBER DIE METHYL-GLYKOPYRANOSID-DERIVATE

<i>Methyl-hexopyranosid</i>	<i>Methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-desoxy-6-jod-hexopyranosid</i>	<i>Methyl-6-desoxy-6-jod-hexopyranosid</i>	<i>Methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-desoxy-6-jod-hexopyranosid</i>	<i>Methyl-6-desoxy-6-jod-hexopyranosid</i>	<i>Methyl-6-desoxy-hexopyranosid</i>
α -D-gluco- (27)	α -D-gluco- (28)	α -D-gluco- (29)	α -D-xylo- (30)	α -D-xylo- (3)*	α -D-gluco- (11)
β -D-gluco- (31)	β -D-gluco- (32)	β -D-gluco- (33)	β -D-xylo- (34)	β -D-xylo- (4)	β -D-gluco- (12)*
α -D-galacto- (35)	α -D-galacto- (36)*	α -D-galacto- (37)*	β -L-arabino- (38)*	β -L-arabino- (5)*	α -D-galacto- (14)*
β -D-galacto- (39)	β -D-galacto- (40)*	β -D-galacto- (41)*	α -L-arabino- (42)*	α -L-arabino- (6)*	β -D-galacto- (16)*
α -D-manno- (43)	α -D-manno- (44)	α -D-manno- (45)	α -D-lyxo- (46)	α -D-lyxo- (7)	α -D-manno- (18)
β -D-manno- (47)	β -D-manno- (48)*	β -D-manno- (49)*	β -D-lyxo- (50)*	β -D-lyxo- (8)*	β -D-manno- (20)*
α -D-allo- (51)	α -D-allo- (52)*	α -D-allo- (53)*	α -D-ribo- (54)*	α -D-ribo- (9)*	α -D-allo- (22)*
β -D-allo- (55)	β -D-allo- (56)*	β -D-allo- (57)*	β -D-ribo- (58)*	β -D-ribo- (10)*	β -D-allo- (24)*

*Die so gekennzeichneten Verbindungen wurden im Rahmen dieser Arbeit zum ersten Mal synthetisiert.

pyranosiden in präparativem Maßstab die entsprechenden Sulfonsäuren dargestellt, die für Cochromatographie und Cokristallisation mit den ³⁵S-markierten Additionsprodukten benötigt wurden. In Tab. IV und V sind alle Verbindungen zusammengestellt, die im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert werden mußten.

TABELLE V

ÜBERSICHT ÜBER DIE METHYL-GLYKOPYRANOSID-DERIVATE

	Verbin- dung	R ¹	R ²	R ³	Verbin- dung	
	27	H	CH ₂ OH	H	31	
	28	Ac	CH ₂ J	H	32	
	29	H	CH ₂ J	H	33	
	30	Ac	-CH ₂ -		34	
	3	H	-CH ₂ -		4	
	11	H	CH ₂ SO ₃ H	H	12	
	35	H	CH ₂ OH	H	39	
	36	Ac	CH ₂ J	H	40	
	37	H	CH ₂ J	H	41	
	38	Ac	-CH ₂ -		42	
	5	H	-CH ₂ -		6	
	14	H	CH ₂ SO ₃ H	H	16	
	43	H	CH ₂ OH	H	47	
	44	Ac	CH ₂ J	H	48	
	45	H	CH ₂ J	H	49	
	46	Ac	-CH ₂ -		50	
	7	H	-CH ₂ -		8	
	18	H	CH ₂ SO ₃ H	H	20	
	51	H	CH ₂ OH	H	55	
	52	Ac	CH ₂ J	H	56	
	53	H	CH ₂ J	H	57	
	54	Ac	-CH ₂ -		58	
	9	H	-CH ₂ -		10	
	22	H	CH ₂ SO ₃ H	H	24	

Methyl-hexopyranoside. — Methyl- α -D-glucopyranosid (27) war ein handelsübliches Produkt, Methyl- β -D-glucopyranosid (31) und β -D-galaktopyranosid (39) wurden nach der Methode von Koenigs und Knorr³⁸, Methyl- α -D-galaktopyranosid (35) nach Voss³⁹ dargestellt. Methyl- α -D-mannopyranosid (43) fiel als Nebenprodukt bei der Synthese von Methyl- β -D-mannopyranosid⁴⁰ an. Methyl- α -D- (51) und β -D-allopyranosid (55) wurden nach der Vorschrift von Ahluwalia *et al.*⁴¹ synthetisiert.

Methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-desoxy-6-jodhexopyranoside. — Die D-Glucose-Derivate 28 und 32 wurden entsprechend der Vorschrift von Raymond und

Schroeder^{4,2}, das α -D-Mannose-Derivat **44** nach Lehmann und Benson⁸ dargestellt. Die Synthese der D-Galaktose-Derivate **36** und **49** wurde in einer früheren Arbeit bereits beschrieben¹.

Allgemeine Vorschrift für die Verbindungen **48**, **52** und **56**: Methyl-hexopyranosid (5 g) wurde in abs. Pyridin (25 ml) gelöst. Dazu wurde im Verlauf von 3 h eine Lösung von *p*-Toluolsulfonylchlorid (6,4 g, 1,3-fach molar) in abs. Dichlormethan (25 ml) zugetropft. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt (Laufmittel A). Unter Eiskühlung wurde das Gemisch mit Acetanhydrid-Pyridin (6:7, 65 ml) versetzt und nach 12-stündigem Stehen aufgearbeitet. Der anfallende Sirup wurde ohne weitere Reinigung zum Jod-Austausch eingesetzt. Dazu wurde der Sirup in Acetanhydrid (50 ml) mit Natriumjodid (10 g) während 1–2 h am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde von ausgefallenem Natriumtosylat abgesaugt, der Niederschlag mit wenig Aceton gewaschen und Filtrat mit Waschflüssigkeit *in vacuo* eingeeengt. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen, gewaschen, getrocknet und erneut eingeeengt. Zur vollständigen Entfernung der Essigsäure wurde je drei mal mit wenig Pyridin, mit Toluol und schließlich mit trockenem Benzol abgedampft. Der Rückstand wurde katalytisch entacetyliert, zur Trockene eingedampft, mit Wasser aufgenommen, die wässrige Phase mehrmals mit Chloroform extrahiert, mit Aktivkohle behandelt und das Wasser *in vacuo* abdestilliert. Der Rückstand wurde acetyliert und der nach der Aufarbeitung anfallende Sirup, in der Hauptsache bestehend aus Methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-D-hexopyranosid ($R_F \sim 0,25$ in Laufmittel B) und Methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-6-jod-D-hexopyranosid ($R_F \sim 0,4$), als 20 %-ige ätherische Lösung auf eine Kieselgel-Säule gegeben. Meist kristallisierte bereits beim Einengen der schnellsten Komponente die entsprechende Jodverbindung aus, deren Daten Tab. VI zu entnehmen sind.

TABELLE VI

METHYL-2,3,4-TRI-*O*-ACETYL-6-DESOXY-6-JOD-D-HEXOPYRANOSIDE

	Methyl-2,3,4-tri- <i>O</i> -acetyl-6-desoxy-6-jod-hexopyranosid		
	β -D-manno (46)	α -D-allo (52)	β -D-allo (56)
Ausgangverbindung	47^a	51^b	55
Ausbeute (%)	36,2	17,5	57,8
Lösungsmittel für Kristallisation	Hexan-Äther	Hexan-Äther	Hexan
Schmp. (°)	120	75	85
$[\alpha]_{D}^{22}$ (°) (CHCl ₃)	– 16 (c 1,0)	+ 72,2 (c 1,4)	– 33,8 (c 1,0)
Analyse, gef. ^c			
C	36,57	36,52	36,44
H	4,48	4,41	4,44

^aDie 2-Propanol-haltige Verbindung **47** wurde bis zur Gewichtskonstanz bei 100° *in vacuo* aufbewahrt (~12 h), ehe sie zur Reaktion eingesetzt wurde. ^bDie bei der Entacetylierung von Methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-allopyranosid anfallende sirupöse Verbindung **51** wurde unmittelbar zur Reaktion eingesetzt. ^cAnal. Ber. für C₁₃H₁₉O₈J (430,20): C 36,30; H 4,45.

Methyl-6-desoxy-6-jodhexopyranoside. — Die Darstellung von **37** aus 6-Desoxy-1,2,3,4-di-*O*-isopropyliden-6-jod- α -D-galaktose^{4,2} wurde bereits früher beschrieben¹.

Allgemeine Vorschrift für die Verbindungen **29**, **33**, **41**, **45**, **49**, **53** und **57**: Methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-6-jodhexopyranosid wurde entacetyliert und der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach vollständigem Umsatz wurde das Lösungsmittel *in vacuo* abdestilliert, der Rückstand in warmem Essigester aufgenommen, die trübe Lösung mit Aktivkohle behandelt und abfiltriert. Beim Abkühlen kristallisierte das gewünschte Produkt aus. Verbindungen **29**, **33** und **45** stimmten in ihren Eigenschaften mit den in der Literatur beschriebenen Präparaten überein^{4,8}. Die zum ersten Mal dargestellten Verbindungen **41**, **49**, **53** und **57** sind in Tab. VII aufgeführt.

TABELLE VII

METHYL-6-DESOXY-6-JOD-HEXOPYRANOSIDE

	<i>Methyl-6-desoxy-6-jod-hexopyranosid</i>			
	β -D-galakto- (41)	β -D-manno- (49)	α -D-allo- (53)	β -D-allo- (57)
Ausgangverbindung	40	48	52	56
Ausbeute (%)	79	82,5	82,5	92,5
Lösungsmittel für Kristallisation	EtOAc	EtOAc	EtOAc-Hexan	EtOAc o. MeOH
Schmp. (°)	132	127	81	72
$[\alpha]_{578}^{22}$ (°) (H ₂ O)	+30,9 (c 1,5)	−26,2 (c 1,9)	+85,3 (c 1,75)	−38,8 (c 2)
Analyse, gef. ^a				
C	27,54	27,85	27,76	27,78
H	4,20	4,23	4,37	4,55

^aAnal. Ber. für C₇H₁₃O₅J (304,08): C 27,65; H 4,31.

Methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-desoxy-hex-5-enopyranoside. — Methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-6-jodhexopyranosid (1 g) wurde mit der gleichen Gewichtsmenge über Phosphorpentaoxid getrocknetem technischem Silberfluorid in abs. Pyridin (25 ml) auf der Maschine geschüttelt. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch (Laufmittel B) und gaschromatographisch (Hewlett Packard High Efficiency Gas Chromatograph Model 402; Säulendimension 3 mm, 180 cm; stationäre Phase Silikongummi SE 52, 3%; Trägermaterial Chromosorb G AW DMCS 100–120 mesh) verfolgt. Nach vollständigem Umsatz wurde die dunkle Lösung in Äther (500 ml) unter Zusatz von Aktivkohle eingerührt, abfiltriert und eingengt. Zur vollständigen Entfernung des Pyridins wurde mehrmals mit kleinen Mengen Toluol abgedampft. Einige Hex-5-enopyranoside kristallisierten spontan aus und konnten durch Umkristallisation in reiner Form erhalten werden. Andere mußten erst durch Chromatographie über eine Kieselgel-Säule gereinigt werden, ehe

Kristallisationsversuche Erfolg hatten. Verbindungen 30, 34 und 46 stimmten in ihren Eigenschaften mit den in der Literatur beschriebenen Verbindungen überein^{8,43}. Die übrigen Derivate sind in Tab. VIII zusammengestellt.

TABELLE VIII

METHYL-2,3,4-TRI-O-ACETYL-6-DESOXY-HEX-5-ENOPYRANOSIDE

	<i>Methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-desoxy-hex-5-enopyranosid</i>				
	<i>β</i> -L-Arabino- (38)	<i>α</i> -L-Arabino- (42)	<i>β</i> -D-Lyx- (50)	<i>α</i> -D-Ribo- (54)	<i>β</i> -D-Ribo- (58)
Ausgangsverbindung	36	40	48	52	56
Reaktionsdauer (h)	3	3	3	90	8
Säulenchromatographie	nein	nein	nein	ja	ja
Ausbeute (%)	71	70	85,5	80	81
Lösungsmittel für Kristallisation	Hexan	Hexan-Äther	Hexan	Hexan	Hexan
I.r.-Absorption (cm ⁻¹) ^a					
—C=C—	1665	1670	1670	1670	1675
—C=O	1745	1750	1750	1755	1760
Schmp. (°)	47	83	88	64	43
[α] _D ²² (°) ^b	+140	-46,2	-105,5	+94,7	-67,6
Analyse, gef. ^c					
C	51,58	51,65	51,87	51,75	51,86
H	5,95	5,99	6,03	6,18	6,22

^aKBr-Pressling. ^bC 1, Chloroform. ^cAnal. Ber. für C₁₃H₁₈O₈ (302,28): C 51,66; H 6,00.

Methyl-6-desoxy-hex-5-enopyranoside. — Methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-desoxy-hex-5-enopyranosid wurde katalytisch entacetyliert und die Reaktion dünnschichtchromatographisch (Laufmittel A und B) verfolgt. Nach ungefähr 4 h war vollständiger Umsatz erreicht. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* abdestilliert, der Rückstand mit abs. Essigester aufgenommen und nach Zusatz von Aktivkohle mit gasförmigem Kohlendioxyd behandelt. Die Lösung wurde abfiltriert, eingengt und das kristalline Produkt umkristallisiert. Verbindung 4 entsprach dem von Helferich und Himmen beschriebenen Produkt⁴³, 7 konnte nur in sirupöser Form dargestellt werden⁸. Alle übrigen, zum ersten Mal synthetisierten Verbindungen sind in Tab. IX aufgeführt.

Methyl-6-desoxyhexopyranosid-6-sulfonsäuren. — Durch Substitutionsreaktion wurden aus den entsprechenden 6-Jodverbindungen (29 und 45) Methyl-6-desoxy-*α*-D-glucopyranosid-⁴⁴ (11) und *α*-D-mannopyranosid-6-sulfonsäure-Natrium-Salz-Monohydrat⁸ (18) dargestellt und kristallisiert. In analoger Weise wurden aus den Jodverbindungen 33, 37, 41, 49, 53 und 57 die bisher nicht beschriebenen Methyl-6-desoxy-*β*-D-glucopyranosid- (12), *α*-D- und *β*-D-galaktopyranosid- (14 und 16), *β*-D-mannopyranosid- (20) sowie *α*-D- und *β*-D-allopyranosid-6-sulfonsäuren (22 und 24) synthetisiert. Die Verbindungen fielen in sirupöser Form an, waren papierchromatographisch und elektrophoretisch einheitlich (*R_F*- und *M_S*-Werte in Tab. I),

TABELLE IX

METHYL-6-DESOXY-HEX-5-ENOPYRANOSIDE

	<i>Methyl-6-desoxy-hex-5-enopyranosid</i>					
	<i>α</i> -D-Xylo- (3)	<i>β</i> -L-Arabino- (5)	<i>α</i> -L-Arabino- (6)	<i>β</i> -D-Lyx- (8)	<i>α</i> -D-Ribo- (9)	<i>β</i> -D-Ribo- (10)
Ausgangsverbindung	30	38	42	50	54	58
Ausbeute (%)	95	92	95,5	95	99	97,5
Lösungsmittel für Kristallisation	EtOAc	EtOAc	EtOAc– Hexan	EtOAc– Hexan	EtOAc	EtOAcO. MeOH
I.r.-Absorption (cm ⁻¹) ^a	1670	1670	1665	1665	1670	1670
Schmp. (°)	94	145	51	94	89	140
[α] ₅₇₈ ²² (°) (H ₂ O)	+98,4	+94,2	-128,1	-125	+125,6	-79,7
Analyse ^b , gef.						
C	47,89	47,55	47,59	47,46	47,92	47,99
H	6,76	6,70	7,01	6,75	6,95	6,83

^aC=C-Valenzschwingung. ^bAnal. Ber. für C₇H₁₂O₅ (176,17): C 47,73; H 6,87.

konnten aber bis auf eine Ausnahme (16) weder als Natrium- noch als Cyclohexylammonium-Salz kristallisiert werden; deshalb wurde auf Elementaranalysen verzichtet. Methyl-6-desoxy-*β*-D-galaktopyranosid-6-sulfonsäure-Cyclohexylammonium-Salz-Monohydrat (16) kristallisierte aus wenig Wasser bei Zugabe von Aceton in farblosen Prismen; [α]₅₇₈²² -0,7° (c 2,9, Wasser).

Anal. für C₁₃H₂₇O₈SN·H₂O (375,44): Ber.: C, 41,59; H, 7,79; S, 8,54; N, 3,73; H₂O, 4,8. Gef.: C, 41,70; H, 7,66; S, 8,83; N, 3,98; H₂O, 4,5.

Die Drehwerte (in Wasser) der sirupösen Sulfonsäuren dürften mit einem geringen Fehler behaftet sein:

Verbindung	12	14	20	22	24
(α) ₅₇₈ ²² (°)	+2,9	+59,4	+18,8	+58,2	+20,5
c	2,9	2,6	1,2	2,2	1,3

Addition von Hydrogen[³⁵S]sulfit an die Methyl-6-desoxy-hex-5-enopyranoside. —

Die acht ungesättigten Diastereomeren 3–10 (je 6 × 1,8 mg = 10 μ mol) wurden in sechs verschiedenen Versuchsreihen unter gleichen Bedingungen mit unterschiedlichen molaren Mengen Natriumhydrogen[³⁵S]sulfit [als wässrige Lösung von Na₂S₂O₅–Na₂SO₃ (1:1, w/w), dargestellt aus ³⁵SO₂ (Radiochemical Centre, Amersham, England; spez. Aktivität 286 mCi/mmol)]; die spez. Aktivität der verwendeten Lösung betrug ~2,8 mCi/mmol SO₃²⁻] umgesetzt:

³⁵ SO ₃ ²⁻ (μ mol)	200	100	50	20	10	6,6
Molares Verhältnis (Hex-5-enopyranosid:SO ₃ ²⁻)	1:20	1:10	1:5	1:2	1:1	1:0,66

Das Gesamtvolumen jeder Probe betrug 500 μ l. Nach 2-stündigem Stehen bei Raumtemperatur wurden Aliquots jeder Reaktionslösung auf Chromatographiepapier aufgetragen, absteigend in Ammoniumacetat-Äthanol entwickelt und die Stellen der Aktivität lokalisiert. Die Identität der Nebenprodukte (Zone A und B) wurde durch chromatographischen Vergleich mit [35 S]Sulfat bzw. [35 S]Sulfoessigsäure (R_F - und M_S -Werte in Tab. I) und durch Cokristallisation sichergestellt. Die papierchromatographischen und elektrophoretischen Mobilitäten der Glykosidsulfonsäuren (Zone C) sind in Tab. I angegeben. Die Sulfonsäuren wurden durch Cochromatographie mit authentischen Verbindungen (11, 12, 14, 16, 18, 20, 22 und 24) und, soweit kristalline Produkte zur Verfügung standen (11, 16 und 18), durch Cokristallisation (Tab. II) identifiziert. Aliquots der Reaktionslösungen wurden mit konz. Salzsäure versetzt (resultierende Lösung ungefähr 4M an Salzsäure) und 12 h bei 90° aufbewahrt. Bei der Papierchromatographie in Ammoniumacetat-Äthanol wiesen die Verbindungen der C-Zone gegenüber den ursprünglichen Lösungen einen um etwa 0,1 kleineren, die der A- und B-Zone denselben R_F -Wert auf (Tab. I). Zur quantitativen Bestimmung der Produktverhältnisse wurden Aliquots der Reaktionslösungen auf kleine Papierstreifen aufgetragen und diese auf die Startlinie von Elektrophoretogrammen (Borat-Puffer) gesetzt. Die Auswertung (s. Allgemeine Methoden) ergab bei den einzelnen Reaktionen Abweichungen von $\pm 2\%$ innerhalb der Konzentrationsreihen; die gemittelten Produktverhältnisse sind in Tab. III aufgeführt. Bei Versuch I wurde durch Cokristallisation von 11 das Auftreten des 5-epimeren Produktes 26 ausgeschlossen (Tab. II). Das Produktverhältnis 18 zu 19 von Versuch V wurde durch Cokristallisation ermittelt (Tab. II), das von Versuch IV (16 zu 17) durch Planimetrieren (s. Allgemeine Methoden) und Cokristallisation (Tab. II).

DANK

Die Autoren danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für eine Sachbeihilfe.

LITERATUR

- 1 J. LEHMANN UND W. WECKERLE, *Carbohyd. Res.*, 22 (1972) 23–35.
- 2 S. J. ANGYAL, *Aust. J. Chem.*, 21 (1968) 2737–2746.
- 3 S. J. ANGYAL, *Angew. Chem.*, 81 (1969) 172–182.
- 4 J. LEHMANN UND W. WECKERLE, *Carbohyd. Res.*, 22 (1972) 317–324.
- 5 J. G. BUCHANAN, C. A. DEKKER UND A. G. LONG, *J. Chem. Soc.*, (1950) 3162–3167.
- 6 G. N. KOWKABANY, *Advan. Carbohyd. Chem.*, 9 (1954) 303–353.
- 7 A. B. FOSTER, *Advan. Carbohyd. Chem.*, 12 (1957) 81–115; J. L. FRAHN UND J. A. MILLS, *Aust. J. Chem.*, 12 (1959) 65–89.
- 8 J. LEHMANN UND A. A. BENSON, *J. Amer. Chem. Soc.*, 86 (1964) 4469–4472.
- 9 S. J. ANGYAL, V. A. PICKLES UND R. AHLUWAHLIA, *Carbohyd. Res.*, 1 (1966) 365–370.
- 10 E. L. ELIEL, *Angew. Chem.*, 77 (1965) 784–797.
- 11 E. L. ELIEL, N. L. ALLINGER, S. J. ANGYAL UND G. A. MORRISON, *Conformational Analysis*, Wiley-Interscience, New York, 1965, Kap. 2.
- 12 Ref. 11, Kap. 7.
- 13 J. F. STODDART, *Stereochemistry of Carbohydrates*, Wiley-Interscience, New York, 1971, Kap. 3.2.2.

- 14 E. L. ELIEL, N. L. ALLINGER, S. J. ANGYAL UND G. A. MORRISON, *Conformational Analysis*, Wiley-Interscience, New York, 1965, Kap. 6.
- 15 P. L. DURETTE UND D. HORTON, *Advan. Carbohydr. Chem.*, 26 (1971) 84–98.
- 16 N. S. BHACCA, D. HORTON UND H. PAULSEN, *J. Org. Chem.*, 33 (1968) 2484–2487.
- 17 C. WALLING, *Free Radicals in Solution*, Wiley, New York, 1957, SS. 326–328.
- 18 F. R. MAYO UND C. WALLING, *Chem. Rev.*, 27 (1940) 351–412.
- 19 (a) R. M. KELLOG, in E. S. HUYSER (Ed.), *Methods in Free Radical Chemistry*, Vol. II, Marcel Dekker, New York, 1969, S. 48 ff.; (b) W. A. PRYOR, *Free Radicals*, McGraw-Hill, New York, 1966, Kap. 3; (c) Ref. 17, Kap. 1; (d) R. M. NOYES, D. E. APPELQUIST, S. W. BENSON, D. M. GOLDEN UND P. S. SKELL, *J. Chem. Phys.*, 46 (1967) 1221–1222.
- 20 H. A. STAAB, *Einführung in die Theoretische Organische Chemie*, 4. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße, 1966, S. 469 ff.
- 21 E. L. ELIEL, *Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen*, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße, 1966, Kap. 13.3.
- 22 J. K. KOCHI, *Free Radicals*, Vol. 2, Wiley-Interscience, New York, 1973, S. 391–392.
- 23 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, Wiley-Interscience, New York, 1969, SS. 1–37.
- 24 Ref. 11, S. 274–277; vgl. M. A. KABAYAMA UND D. PATTERSON, *Can. J. Chem.*, 36 (1958) 563–573.
- 25 Ref. 21, Kap. 8.
- 26 L. W. REEVES UND K. O. STRÖMME, *Can. J. Chem.*, 38 (1960) 1241–1248; F. R. JENSEN UND C. H. BUSHWELLER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 88 (1966) 4279–4281; P. L. DURETTE UND D. HORTON, *J. Org. Chem.*, 36 (1971) 2658–2669; N. S. BHACCA UND D. HORTON, *J. Amer. Chem. Soc.*, 89 (1967) 5993–5994; P. L. DURETTE, D. HORTON UND N. S. BHACCA, *Carbohydr. Res.*, 10 (1969) 565–577.
- 27 E. S. HUYSER, *Free-Radical Chain Reactions*, Wiley-Interscience, New York, 1970, S. 71; Ref. 19a, S. 6; Ref. 17, S. 47; R. C. WEAST (Ed.), *Handbook of Chemistry and Physics*, 49. Aufl. The Chemical Rubber Company, Cleveland, Ohio, 1968, Section F 163.
- 28 Ref. 19a, S. 78–79; M. S. KHARASCH, W. NUDENBERG UND G. J. MANTELL, *J. Org. Chem.*, 16 (1951) 524–532; M. S. KHARASCH, E. M. MAY UND F. R. MAYO, *J. Org. Chem.*, 3 (1938) 175–192; M. S. KHARASCH, R. T. E. SCHENCK UND F. R. MAYO, *J. Amer. Chem. Soc.*, 61 (1939) 3092–3098.
- 29 Ref. 21, S. 177 und 289–291.
- 30 Ref. 2, 3 und 9; vgl. aber J. SICHER UND M. TICHY, *Collect. Czech. Chem. Comm.*, 32 (1967) 3687–3700; E. L. ELIEL, S. H. SCHROETER, T. J. BRETT, F. J. BIROS UND J.-C. RICHER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 88 (1966) 3327–3334.
- 31 Ref. 11, Kaps. 7.2; Ref. 13, Kaps. 3.2.2, 3.2.3 und 5.3.
- 32 P. L. DURETTE UND D. HORTON, *Advan. Carbohydr. Chem.*, 26 (1971) 103–109.
- 33 R. U. LEMIEUX, in P. DE MAYO (Ed.), *Molecular Rearrangements*, Part II, Wiley-Interscience, New York, 1964, S. 709–769.
- 34 F. G. RIDDEL, *Quart. Rev. (London)*, 21 (1967) 364–378.
- 35 W. PIGMAN UND D. HORTON, in W. PIGMAN UND D. HORTON (Eds.), *The Carbohydrates*, Bd. IA, Academic Press, New York, 1972, S. 55.
- 36 P. L. DURETTE UND D. HORTON, *Advan. Carbohydr. Chem.*, 26 (1971) 74–75.
- 37 S. J. ANGYAL UND D. J. MCHUGH, *Chem. Ind. (London)*, (1956) 1147–1148; vgl. J. A. HIRSCH, in E. L. ELIEL UND N. L. ALLINGER (Eds.), *Topics in Stereochemistry*, Vol. I, Wiley-Interscience, New York, 1967, S. 199–222.
- 38 W. KOENIGS UND E. KNORR, *Ber.*, 34 (1901) 957–981; J. CONCHIE, G. A. LEVY UND C. A. MARSH, *Advan. Carbohydr. Chem.*, 12 (1957) 157–187; R. J. FERRIER, *Fortschr. Chem. Forsch.*, 14 (1970) 389–429; R. U. LEMIEUX, *Advan. Carbohydr. Chem.*, 9 (1954) 1–57.
- 39 W. VOSS, *Ann.*, 485 (1931) 283–298.
- 40 H. S. ISBELL UND H. L. FRUSH, *J. Res. Nat. Bur. Stand.*, 24 (1940) 125–151.
- 41 R. AHLUWAHLIA, S. J. ANGYAL UND M. H. RANDALL, *Carbohydr. Res.*, 4 (1967) 478–485.
- 42 A. L. RAYMOND UND E. F. SCHROEDER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 70 (1948) 2785–2791.
- 43 B. HELFERICH UND E. HIMMEN, *Ber.*, 61 (1928) 1825–1835.
- 44 B. HELFERICH UND W. OST, *Z. Physiol. Chem.*, 331 (1963) 114–117.