

Note

Zur Zuordnung intramolekularer Wasserstoffbrücken in Hexopyranosen*

HELMUT HÖNIG UND HANS WEIDMANN

Institut für Organische Chemie und Organisch-chemische Technologie der Technischen Universität Graz (Österreich)

(Eingegangen am 2. August 1977; angenommen in revidierter Form am 15. September 1978)

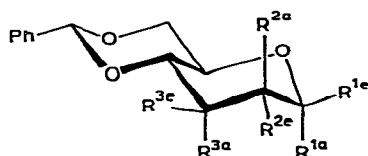
Intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen werden bis heute in Veröffentlichungen sehr oft mit experimentell gefundenen Reaktivitätserhöhungen einzelner sekundärer Hydroxylfunktionen in Kohlenhydraten gegenüber Elektrophilen in Zusammenhang gebracht¹. Obwohl das Bestehen solcher intramolekularer Wechselwirkungen unter den üblichen Reaktionsbedingungen als nicht sehr wahrscheinlich erachtet wird², und auch intramolekulare Wasserstoffbrücken in Pyridin nicht nachgewiesen werden konnten³, wird ein mögliches Eingreifen im Übergangszustand nicht ausgeschlossen⁴.

Um eindeutige Zusammenhänge zwischen Struktur und Reaktivität von intramolekular orientierten sekundären Hydroxylfunktionen herzustellen, gilt es zunächst genaue Zuordnungen der im I.r. meßbaren Hydroxylbandenverschiebungen zu definierten Brücken (Konformationen) zu treffen. Aus Gründen der konformativen Starrheit des Gerüsts und zahlreicher vorliegender experimenteller Befunde über Reaktivitäten wurde die Verbindungsklasse der 4, 6-*O*-Benzyliden-D-hexopyranoside für diese Untersuchungen herangezogen.

Erste Untersuchungen von I.r.-Spektren durch Spedding⁵ zeigten bei einigen Vertretern dieser Verbindungsklasse (4, 12, 13) mehr als die zu erwartenden zwei Hydroxylbanden, was durch das Vorliegen verschiedener Gerüstkonformationen erklärt wurde. Nachdem durch spätere N.m.r.-Untersuchungen von Coxon⁶ solche Benzylidenacetale vom *trans*-Dekalintyp als konformativ starr erkannt worden waren, ergibt sich folgende Alternative: Einzelne Hydroxylgruppen zeigen in Lösung Gleichgewichte von Orientierungen zu verschiedenen Acceptoren bzw. liegen in nicht assoziierter Form vor.

Die Vermessung von monomethylierten und Monodesoxyderivaten aus dieser Verbindungsklasse im I.r. sollte die eindeutige Zuordnung der Hydroxylgruppenabsorptionen in den Diolen — durch Beschränkung von Acceptoren einerseits und Donatoren andererseits — erlauben und ist in der vorliegenden Arbeit beschrieben.

* Auszug aus der Dissertation H. Hönig, Technische Universität in Graz, 1975.



Verb.	Konfiguration	R^{1a}	R^{1e}	R^{2a}	R^{2e}	R^{3a}	R^{3e}
1	α -D-glucos	OMe	H	H	OH	H	OH
2	α -D-mannos	OMe	H	OH	H	H	OH
3	α -D-allos	OMe	H	H	OH	OH	H
4	α -D-altros	OMe	H	OH	H	OH	H
5	β -D-glucos	H	OMe	H	OH	H	OH
6	2-O-Me- α -D-glucos	OMe	H	H	OMe	H	OH
7	3-O-Me- α -D-glucos	OMe	H	H	OH	H	OMe
8	2-O-Me- α -D-mannos	OMe	H	OMe	H	H	OH
9	3-O-Me- α -D-mannos	OMe	H	OH	H	H	OMe
10	2-O-Me- α -D-allos	OMe	H	H	OMe	OH	H
11	3-O-Me- α -D-allos	OMe	H	H	OH	OMe	H
12	2-O-Me- α -D-altros	OMe	H	OMe	H	OH	H
13	3-O-Me- α -D-altros	OMe	H	OH	H	OMe	H
14	2-deoxy- α -D-ribos	OMe	H	H	H	OH	H
15	3-deoxy- α -D-ribos	OMe	H	H	OH	H	H
16	2-deoxy- α -D-arabinos	OMe	H	H	H	H	OH
17	3-deoxy- α -D-arabinos	OMe	H	OH	H	H	H
18	2-O-Me-3-O-Ts- α -D-mannos	OMe	H	OMe	H	H	OTs

Die theoretischen Donor-Acceptorabstände wurden mittels Standardstrukturparametern und Minimierung der Energie (nach CNDO/2) in Abhängigkeit einer Variablen (endocyclischer Winkel des Oxolan- bzw. 1,3-Dioxanringes) ermittelt.

Untersuchungen von I.r.-Spektren. — Die nachfolgend zusammengefaßten Ergebnisse wurden nach Vermessung der entsprechenden Verbindungen in ≤ 5 mm Lösungen (siehe Experimenteller Teil) erhalten: Die Gleichungen von Kuhn⁷ als auch von Brutcher und Bauer⁸ zeigen eine sehr mangelhafte Übereinstimmung zwischen theoretischen und berechneten Werten an unseren Verbindungen. Über gleiche Erfahrungen berichtet Kuhn *et al.* mit anderen Verbindungsklassen⁹.

Aus Tabelle I ergeben sich für die einzelnen möglichen Donorproton-Acceptor-sauerstoff-Abstände R folgende durchschnittliche Werte für $\Delta\nu$ (siehe Tabelle II). Daraus ergibt sich folgende R — $\Delta\nu$ Beziehung: $R_{O \cdots H} = 265 - \Delta\nu$ pm. Diese Beziehung gilt nur für die hier behandelten, relativ schwachen intramolekularen Wasserstoffbrücken der im Rahmen dieser Arbeit behandelten Verbindungsklasse. Wie aus Abb. 1 zu ersehen, liegt der Wert für OH-2e \rightarrow O-1e (in β -D-glucos 5) deutlich außerhalb der sonst guten Korrelation. Dies kann sowohl durch das Fehlen eines größeren Vergleichsdatensatzes als auch durch den anomeren Effekt¹⁰ erklärt werden, da die durch letzteren bewirkte Winkeländerung O-5-C-1-O-1e im verwendeten Modell nicht berücksichtigt werden konnte, wodurch der Abstand OH-2e-O-1e um ~ 20 pm zu kurz berechnet wurde.

TABELLE I

GEMESSENE HYDROXYLGRUPPENABSORPTIONEN IM BEREICH $3700\text{--}3300\text{ cm}^{-1}$ UND VERGLEICH DER SICH DARAUS ERGEBENDEN ABSTÄNDE NACH KUHN BZW. BRUTCHER MIT DEN THEORETISCHEN

Verbindung	ν (cm^{-1}) ^a	$\Delta\nu$	Ergebende Abstände		Mögl. Brücke	Theor. Abstand (μm)
			R_K^b	R_B^c		
1	3609	20	266	321	OH-3e-O-4e	242
	3582	47	207	224	OH-2e-O-1a	221
2	3607	22	260	307	OH-3e-O-4e	242
	3595	29	221	240	OH-2a-O-3e	210
3	3610	19	269	329	frei (?)	
	3581	48	205	223	OH-2e-O-1a	221
		55	194	213	OH-3a-O-4e	210
		89	153	186	OH-3a-O-1a	178
4	3630	6	312	587	frei (?)	
	3602	34	231	253	OH-2a-O-5	234
	3554	82	160	190	OH-3a-O-1a	178
5	3615	14	284	383	OH-2e-O-1e	230
					OH-3e-O-4e	242
6	3610	19	269	329	OH-3e-O-4e	242
7	3583	46	208	226	OH-2e-O-1a	221
8	(3635)	0	333	1084	frei	
	3611	18	272	338	OH-3e-O-4e	242
	3580	49	203	221	OH-3e-O-2a	210
9	(3607)	29	243	271	OH-2a-O-5	234
	3585	51	200	218	OH-2a-O-3e	210
10	(3634)	2	329	913	frei	
	3609	27	248	279	OH-3a-O-4e	210
	3552	84	158	189	OH-3a-O-1a	178
11	3567	62	184	205	OH-2e-O-3a	210
12	3596	40	219	238	OH-3a-O-4e	210
	3548	88	154	186	OH-3a-O-1a	178
13	3629	7	309	545	frei	
	3602	34	231	253	OH-2a-O-5	234
14	3592	44	212	229	OH-3a-O-4e	210
	3552	84	158	189	OH-3a-O-1a	178
15	3586	43	214	231	OH-2e-O-1a	221
16	3610	19	269	329	OH-3e-O-4e	242
17	3626	10	298	455	frei	
	3607	29	243	271	OH-2a-O-5	234

^aDaten zwischen Klammern, Schulter. ^b R_K , nach Kuhn⁷. ^c R_B , nach Brucher und Bauer⁸.

Synthesen der benötigten Modellsubstanzen. — Zum Teil verbesserte Synthesewege zur Gewinnung der unsubstituierten Verbindungen **1** bis **5** und deren Ausgangsprodukte wurden bereits an anderen Orten beschrieben^{11,12}. Die meisten selektiv methylierten Derivate bzw. Desoxyverbindungen konnten nach Verfahren der Literatur dargestellt werden und stimmten in allen ihren physikalischen und spektroskopischen Daten mit den dort angegebenen überein. So wurden **6** und **7** nach Bourne *et al.*¹³, **12** und **13** nach Robertson und Griffith¹⁴ und **10** nach einem modifizierten Verfahren analog Kondo¹⁵ aus Methyl-4,6-*O*-benzyliden-2-*O*-methyl- α -D-ribo-hexopyranosid-3-

TABELLE II

ZUORDNUNG DER EINZELNEN WASSERSTOFFBRÜCKEN ZU SPEZIFISCHEN $\Delta\nu$ -WERTEN UND MITTELWERTE FÜR DIESELBEN

Brücke	Beob.	In Verb.	$R_{theor.}$ (pm)	$\overline{\Delta\nu}^a$
OH-2e-O-1e	14	5	230	(14)
OH-2e-O-1a	47	1	221	46
	48	3		
	46	7		
	43	15		
OH-2a-O-3e	39	2	210	50
(OH-3e-O-2a) ^b	49	8		
(OH 2e-O-3a) ^b	51	9		
	62	11		
OH 2a-O-5	29	17	234	32
	34	13		
	29	9		
	34	4		
OH-3e-O 4e	14	5	242	19
	18	8		
	19	6		
	19	16		
	20	1		
	22	2		
OH-3a-O-1a	89	3	178	86
	88	12		
	84	10		
	82	4		
OH-3a-O-4e	44	14	210	40
	40	12		
	27	10		
	48	3		

^a $\overline{\Delta\nu}$: Mittelwert; in Klammern, nur eine Messung. ^bAus Symmetriegründen an gleicher Stelle behandelt.

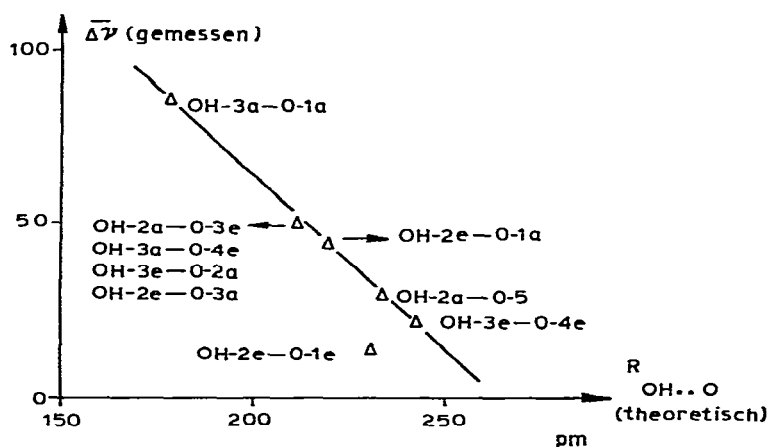


Abb. 1. Graphische Darstellung der $R - \Delta\nu$ Beziehung.

ulose erhalten. Verbindung **9** (Zit. 16) konnte sowohl mittels direkter, äquimolarer Methylierung von **2** und anschließender präparativer Schichtchromatographie (P.s.c) als auch über basische Methylierung von Methyl-4,6-*O*-benzyliden-3-*O*-benzoyl-2-*O*-*p*-tolylsulfonyl- α -D-mannopyranosid¹⁷ und anschließende Sulfonesterspaltung mittels Lithiumaluminiumhydrid gewonnen werden. Verbindung **11** wurde analog **10** aus **13** über Methyl-4,6-*O*-benzyliden-3-*O*-methyl- α -D-*ribo*-hexopyranosid-2-ulose hier durch die im Gegensatz zu **10** bei der Reduktion erhaltene Retention der äquatorialen Hydroxylgruppe (an C-2) in einfacher Weise dargestellt. Verbindung **8** ließ sich ebenfalls durch Methylierung von Methyl-4,6-*O*-benzyliden-3-*O*-*p*-tolylsulfonyl- α -D-mannopyranosid¹⁸ unter anschließender Sulfonesterspaltung gewinnen. Für **14** (Zit. 19), **15** (Zit. 20), **16** (Zit. 21) und **17** (Zit. 22) lagen bereits brauchbare Synthesevorschläge in der zitierten Literatur vor.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Methoden. — Die dünnschichtchromatographischen Untersuchungen wurden auf Kieselgel G (Merck) mit Benzol–Methanol 19:1 (v/v), die präparative Schichtchromatographie an Kieselgel 60 F254 Fertigplatten 20 × 20 cm (Merck) mittels mehrmaligem Laufen mit Benzol–Methanol 99:1 (v/v) durchgeführt. Die I.r.-Spektren wurden mit einem Beckmann IR 33 Gerät mit vierfacher Spreizung bzw. einem Perkin–Elmer 325 Gitterspektrometer in 10- bzw. 20-mm NaCl-Küvetten aufgenommen. Die Skala im Bereich von 3800–3500 cm⁻¹ eichte man mit den bekannten Werten für *cis*- bzw. *trans*-1,2-Cyclohexandiol sowie 1,2-Ethandiol. Als Standardwerte für freie sekundäre Hydroxylgruppen wurde 3629 für äquatoriale²³ bzw. 3636 cm⁻¹ für axiale²⁴ verwendet. Optische Drehungen wurden an einem Perkin–Elmer Gerät, Modell 141, bestimmt. Die N.m.r.-Spektren wurden an einem Jeol C60H Gerät mit variabler Temperaturkontrolle vermessen. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die Koordinaten- und SCFMO-Berechnungen wurden mittels der Univac 494 Anlage des Grazer Rechenzentrums durchgeführt.

Methyl-4,6-O-benzyliden-2-O-methyl-3-O-p-tolylsulfonyl- α -D-mannopyranosid (18). — Eine Lösung von Methyl-4,6-*O*-benzyliden-3-*O*-toluolsulfonyl- α -D-mannopyranosid¹⁸ (4 g, 9,2 mmol) in *N,N*-Dimethylformamid (50 mL) versetzte man mit Methyljodid (8 mL, 128,5 mmol), Bariumoxid (8 g, 52,2 mmol) und Bariumhydroxidhydrat (4 g, 12,7 mmol). Nach Rühren bei Raumtemperatur (15 h, D.c.:Totalumsatz) filtrierte man vom Niederschlag, wusch denselben mit *N,N*-Dimethylformamid (3 × 20 mL), goß die vereinigten Filtrate unter Rühren in Eiswasser (600 mL), filtrierte den ausgefallenen Niederschlag ab und kristallisierte in Ethanol um (Ausb. 3,82 g, 93%), Schmp. 164–5°, $[\alpha]_D^{20} + 20.8^\circ$ (*c* 1,31, Chloroform).

Anal. Ber. für C₂₂H₂₆O₈S : C, 58,6; H, 5,82. Gef. C, 58,4; H, 5,79.

Methyl-4,6-O-benzyliden-2-O-methyl- α -D-mannopyranosid (8). — Eine Lösung von **18** (2 g, 4,44 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (60 mL) versetzte man portionsweise mit Lithiumaluminiumhydrid (2 g, 52,6 mmol). Nach Erhitzen unter Rückfluß (40 h, D.c.:Totalumsatz) versetzte man mit Methanol (3 mL) und Wasser (10

mL), extrahierte das ausgefallene Aluminiumhydroxid mit Ether (4×30 mL), trocknete (Natriumsulfat) die vereinigten Extrakte und kristallisierte den Rückstand in Ether-Petrolether um (Ausb. 1,10 g, 83,6%), Schmp. 109–11°, $[\alpha]_D^{20} + 28,5^\circ$ (c 1,07, Chloroform).

Anal. Ber. für $C_{15}H_{20}O_6$: C, 60,8; H, 6,80. Gef.: C, 60,6; H, 6,76.

Methyl-4,6-O-benzyliden-2-O-methyl- α -D-allopyranosid (10). — Eine Lösung von **6** (0,7 g, 2,35 mmol) in Dichlormethan (4 mL) überschichtete man mit einer Lösung von Natriummetaperiodat (0,9 g) und Kaliumcarbonat (0,1 g) in Wasser (4 mL) und gab Rutheniumdioxid (0,02 g) zu. Nach 60 h Schütteln (D.c.:Totalumsatz) versetzte man mit 2-Propanol (1 mL) und filtrierte nach 10 min über Aktivkohle. Die nach Abdampfen des Filtrats zur Trockene und Extraktion des Rückstandes mit Dichlormethan (5×20 mL) erhaltene Lösung wurde wiederum eingedampft, in Methanol (25 mL) gelöst und portionsweise unter Rühren mit Natriumborhydrid (1 g) versetzt. Nach 0,5 h (D.c.:Totalumsatz) engte man vorsichtig ein, löste in Wasser (20 mL) und extrahierte mit Dichlormethan (6×20 mL). Die abgedampften Extrakte ergaben 0,45 g (65%) **10**, Schmp. 133–136°, $[\alpha]_D^{20} + 82,5^\circ$ (c 1,62, Chloroform).

Anal. Ber. für $C_{15}H_{20}O_6$: C, 60,8; H, 6,80. Gef. C, 60,5; H, 6,72.

Methyl-4,6-O-benzyliden-3-O-methyl- α -D-allopyranosid (11). — Aus **13** (0,7 g, 2,35 mmol) erhielt man in analoger Vorgangsweise zu **10** 0,35 g **11** (50%), Schmp. 126–128°, $[\alpha]_D^{20} + 105,7^\circ$ (c 1,11, Chloroform).

Anal. Ber. für $C_{15}H_{20}O_6$: C, 60,8; H, 6,80. Gef. C, 60,7; H, 6,75.

DANK

Wir danken dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die finanzielle und apparative Unterstützung von Teilen dieser Arbeit im Rahmen der Projekte 2239 und 2290, dem Rechenzentrum Graz für die zur Verfügung gestellte Rechenzeit sowie den Herren H. Begusch und B. Sonnleitner für die Bereitstellung von Ausgangsmaterialien.

LITERATUR

- 1 A. H. HAINES, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 33 (1976) 11–109.
- 2 T. J. V. FINDLAY UND A. D. KIDMAN, *Aust. J. Chem.*, 18 (1965) 521–530.
- 3 M. A. KABAYAMA UND D. PATTERSON, *Can. J. Chem.*, 36 (1958) 563–573.
- 4 J. M. WILLIAMS UND A. C. RICHARDSON, *Tetrahedron*, 23 (1967) 1369–1378.
- 5 H. SPEDDING, *J. Chem. Soc.*, (1961) 3617–3621.
- 6 B. COXON, *Tetrahedron*, 21 (1965) 3481–3503.
- 7 L. P. KUHN, *J. Am. Chem. Soc.*, 74 (1952) 2492–2499.
- 8 F. V. BRUTCHER, JR. UND W. BAUER, JR., *J. Am. Chem. Soc.*, 84 (1962) 2236–2241.
- 9 L. P. KUHN, P. V. R. SCHLEYER, W. F. BAITINGER, JR. UND L. EBERSON, *J. Am. Chem. Soc.*, 86 (1964) 650–658.
- 10 P. L. DURETTE UND D. HORTON, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 26 (1971) 103–378.
- 11 H. HÖNIG UND H. WEIDMANN, *Carbohydr. Res.*, 39 (1975) 374–378.
- 12 H. HÖNIG UND H. WEIDMANN, *Synthesis*, (1975) 804.
- 13 E. J. BOURNE, A. J. HUGGARD UND J. C. TATLOW, *J. Chem. Soc.*, (1953) 735–741.
- 14 G. J. ROBERTSON UND C. F. GRIFFITH, *J. Chem. Soc.*, (1935) 1193–1201.
- 15 Y. KONDO, *Agric. Biol. Chem.*, 39 (1975) 2251–2252.

- 16 M. MILJKOVIC, M. GLIGORJEVIC UND D. GLISIN, *J. Org. Chem.*, 39 (1974) 3223–3226.
- 17 S. A. ABBAS UND A. H. HAINES, *Carbohydr. Res.*, 39 (1975) 358–363.
- 18 Y. M. CHOY UND A. M. UNRAU, *Carbohydr. Res.*, 17 (1971) 439–443.
- 19 D. A. PRINS, *J. Am. Chem. Soc.*, 70 (1948) 3955–3957.
- 20 E. VIS UND P. KARRER, *Helv. Chim. Acta*, 37 (1954) 378–381.
- 21 J. W. HUGHES, W. G. OVEREND UND M. STACEY, *J. Chem. Soc.*, (1949) 2846–2849.
- 22 G. REMBARZ, *Chem. Ber.*, 93 (1960) 622–626.
- 23 S. J. ANGYAL UND R. M. HOSKINSON, *J. Chem. Soc.*, (1962) 2991–2995.
- 24 A. R. H. COLE, G. T. A. MÜLLER, D. W. THORNTON UND R. L. S. WILLIX, *J. Chem. Soc.*, (1959) 1218–1221.