

## Ein Beitrag zur Kenntnis der Konfiguration und der Konformation anomerer Aldosen und deren Glykoside

JAKOB BLOM

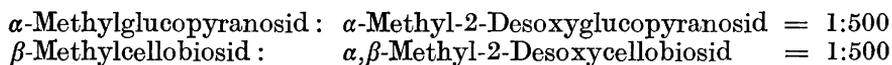
*Tuborg Brauereien, Kopenhagen, Dänemark*

Das Studium der Geschwindigkeitskonstanten der Säurehydrolyse von anomeren Methyl-aldo-glykosiden mit Pyranosering resp. Furanosering sowie der Geschwindigkeitskonstanten der Bromoxydation von anomeren Aldo-pyranosen führt nach Umkehrung der in der Literatur angegebenen Konfiguration am glykosidischen Kohlenstoffatom zu plausiblen Korrelationen.

### I. HYDROLYSE VON GLYKOSIDEN MIT PYRANOSERING

Die Hydrolyse anomerer Methylglykoside durch Säuren wurde zum ersten Mal eingehend von Riiber und Sørensen<sup>1</sup> in der klassischen Arbeit "Zur Kenntnis der anomeren Zucker" behandelt. Aus dieser Arbeit zitiere ich:

"Ohne Zweifel ist die Hydrolysegeschwindigkeit eine recht komplizierte Grösse. Und wieder zeigen die schönen Modellversuche von Max Bergmann und seinen Mitarbeitern über die Glykosidbildung und Glykosidspaltung der 2-Desoxyzucker, dass vor allem das Hydroxyl am C-2 die Reaktionen nicht nur der freien Zucker sondern auch der Zuckerderivate bestimmt. Nach den Versuchen von Bergmann, Schotte und Lechinsky<sup>2</sup> sowie von Bergmann und Breuers<sup>3</sup> sind die Verhältnisse der Hydrolysegeschwindigkeiten von zwei Glucosiden und den entsprechenden 2-Desoxyglucosiden folgende:



Besonders beachtenswert ist die Tatsache, dass nach Bergmann, Schotte und Lechinsky  $\alpha$ - und  $\beta$ -Methyl-glucodesoside gleich schnell hydrolysiert werden. Die von den erwähnten Forschern ausgeführten Versuche sind nur orientierend und auch wegen der grossen Säureempfindlichkeit der Desosen recht schwierig auszuführen. Nehmen wir aber den ersten Wert, bei dem die kleinste Menge 2-Desoxyglucose freigelegt worden ist, so ergibt sich:

$T = 100^{\circ}\text{C}$ , 0,01 N HCl, 15 Min.  $\alpha$ -Methyl-2-Desoxyglucopyranosid,  
66 bzw 69 % Spaltung

$T = 100^{\circ}\text{C}$ , 0,01 N HCl, 15 Min.  $\beta$ -Methyl-2-Desoxyglucopyranosid,  
70 % Spaltung.

Daraus  $k_{\alpha(10 \log)} = 0,033$ ,  $k_{\beta(10 \log)} = 0,035$

Es scheint deshalb, als ob das Hydroxyl am C-2 nicht nur stark verlangsamernd auf die Glykosidhydrolyse wirkt, sondern dass es auch für den Unterschied im Reaktionsvermögen der anomeren Zucker verantwortlich ist. Es muss deshalb der schwere Substituent des C-2 als solcher sein, der die sterische Hinderung hervorruft."

Shafizadeh <sup>4</sup> ist derselben Anschauung. "The hydroxyl group at C<sub>2</sub> being closer to the reactive center exerts the largest influence; those at C<sub>3</sub> and C<sub>5</sub> have a lesser but nevertheless significant effect."

Kreevoy und Taft <sup>5</sup> haben durch Versuche in wässriger Lösung, welche H<sub>2</sub><sup>18</sup>O enthält, gezeigt, dass die Hydrolyse der Glykoside in einer Spaltung der Hexose-Sauerstoff-Bindung besteht; es bildet sich nämlich unmarkiertes Methanol.

In dem bekannten Buch: "Chemistry of the Carbohydrates" von Pigman und Goepf (1. Auflage, 1948) sind die Geschwindigkeitskonstanten der Säurehydrolyse von Methylglykosiden zusammengestellt; und zwar einerseits die Konstanten, die in der klassischen Abhandlung von Riiber und Sørensen <sup>1</sup> zusammengestellt sind, andererseits die Geschwindigkeitskonstanten, die von Isbell und Frusch <sup>6</sup> einige Jahre später bestimmt worden sind. Diesen Arbeiten sind die Geschwindigkeitskonstanten der Säurehydrolyse der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Methylpyranoside von 2-Desoxy-D-Glucose von D-Glucose und D-Mannose, die in Tabelle 1 zusammengestellt sind, entnommen.

Alle  $\alpha$ -Glykoside der D-Hexosen haben dieselbe Konfiguration der -OCH<sub>3</sub> Gruppe bei C<sub>1</sub>, alle  $\beta$ -Glykoside dieselbe aber umgekehrte Konfiguration. In der stabilen C1 Konformation nach Reeves <sup>7</sup> können  $\alpha$ - resp.  $\beta$ -D-Glucose als eine  $\alpha$ - resp.  $\beta$ -2-Desoxyglucose betrachtet werden, in welcher das equatoriale H-Atom bei C<sub>2</sub> durch eine Hydroxylgruppe ausgetauscht worden ist.  $\alpha$ - resp.  $\beta$ -D-Mannose können *mutatis mutandis* als eine  $\alpha$ - resp.  $\beta$ -2-Desoxyglucose betrachtet werden, in welcher das axiale H-Atom bei C<sub>2</sub> durch eine Hydroxylgruppe ausgetauscht worden ist. Es besteht für jedes der vier Glykoside die Möglichkeit der *cis*- und der *trans*-Stellung der beiden Gruppen bei C<sub>2</sub> und C<sub>1</sub>.

Tabelle 1. Hydrolyse anomerer Methyl-Pyranose-Glykoside. Geschwindigkeitskonstanten  $k_{10}$ .

		A		B		T = 100°C		T = 75°	
		O <sub>2</sub> -O <sub>1</sub>		O <sub>2</sub> -O <sub>1</sub>		0,01 N HCl		0,5 N HCl	
		A		A		$k_{10}$		$k_{10}$	
2-Deoxy-D-Glucose	- $\alpha$ CH <sub>3</sub>					0,033			
»	- $\beta$ CH <sub>3</sub>					0,035			
D-Glucose	- $\alpha$ CH <sub>3</sub>	<i>cis</i>	$e_2a_1$ 2,96	<i>trans</i>	$e_2e_1$ 2,85	0,000066		0,000198	
»	- $\beta$ CH <sub>3</sub>	<i>trans</i>	$e_2e_1$ 2,85	<i>cis</i>	$e_2a_1$ 2,96	0,000137		0,000379	
D-Mannose	- $\alpha$ CH <sub>3</sub>	<i>trans</i>	$a_2a_1$ 3,73	<i>cis</i>	$a_2e_1$ 2,96	0,000137		0,000471	
»	- $\beta$ CH <sub>3</sub>	<i>cis</i>	$a_2e_1$ 2,96	<i>trans</i>	$a_2a_1$ 3,73	0,000210		0,001130	

Wählt man für  $\alpha$ -D-Glucose die *cis*-Konfiguration, wie im Falle A, ergibt sich zwangsweise für  $\beta$ -D-Glucose wie für  $\alpha$ -D-Mannose die *trans*-, für  $\beta$ -D-Mannose die *cis*-Konfiguration.

Die in der Tabelle angeführten Abstände in Å zwischen vicinalen Sauerstoffatomen sind der klassischen Arbeit "The structure of molecules containing cyclohexane or pyranose rings" von Hassel und Ottar<sup>8</sup> entnommen. Diese Werte sind auf eine Arbeit von Ottar<sup>9</sup> basiert: "The molecular structure of *cis* and *trans* cyclohexanediol-(1,2). An electron diffraction investigation by the sector method." In  $\alpha$ -D-Glucose und in  $\beta$ -D-Mannose werden im Falle A die Abstände der Sauerstoffatome equidistant. In  $\beta$ -D-Glucose und  $\alpha$ -D-Mannose werden die Abstände wesentlich verschieden. Im Falle B sind alle Verhältnisse umgekehrt.

Vergleicht man die Werte für die Abstände der Sauerstoffatome bei C<sub>1</sub> und C<sub>2</sub> und die Werte der Geschwindigkeitskonstanten der Säurehydrolyse kann man nur für den Fall B eine Parallelität finden. Im Falle B sind die Abstände der O-Atome in  $\beta$ -D-Glucose und  $\alpha$ -D-Mannose equidistant. Die *k*-Werte sind gleich oder nur wenig verschieden. Im Falle B sind die Abstände der O-Atome in  $\alpha$ -D-Glucose und  $\beta$ -D-Mannose 2,85 Å resp. 3,73 Å. Dieser grosse Unterschied gibt sich darin zu erkennen, dass das Glykosid der  $\beta$ -D-Mannose 3,2 Mal resp. 5,7 Mal schneller gespalten wird als das Glykosid der  $\alpha$ -D-Glucose.

Nimmt man also an, dass es die Hydroxylgruppe bei C<sub>2</sub> ist, welche "für den Unterschied im Reaktionsvermögen der anomeren Zucker verantwortlich ist" (Riiber und Sørensen<sup>1</sup>) kommt man zu dem Schluss, dass in  $\alpha$ -Glykosiden der D-Hexosen die OCH<sub>3</sub> Gruppe equatorial an C<sub>1</sub>, in  $\beta$ -Glykosiden die -OCH<sub>3</sub> Gruppe axial an C<sub>1</sub> gebunden sein muss.

Nach Hassel und Ottar<sup>8</sup> beträgt der kleinste Abstand zwischen Sauerstoffatomen bei C<sub>1</sub> und C<sub>2</sub> 2,85 Å. Der Aufbau der Stuhlkonformation bedingt einen Fall, wo der Abstand zwischen zwei Sauerstoffatomen noch kleiner ist; nämlich zwischen axial-axial gebundenen Sauerstoffatomen bei C<sub>1</sub> und C<sub>3</sub>. Der Abstand beträgt 2,78 Å. In den beiden anderen möglichen Kombinationen ist der Abstand viel grösser, ja grösser als 3,73 Å.

D-Galactose und D-Gulose unterscheiden sich nur in der Konfiguration bei C<sub>3</sub>. In den Formelbildern nach E. Fischer zeigt die Hydroxylgruppe bei C<sub>3</sub> in der D-Galactose nach links, in der D-Gulose nach rechts. In der C1 Stuhlkonformation hat D-Galactose eine equatorial, D-Gulose eine axial gebundene Hydroxylgruppe bei C<sub>3</sub>.

In der Tabelle 2 sind die Abstände zwischen dem Sauerstoffatom bei C<sub>1</sub> und dem bei C<sub>2</sub> einerseits, sowie zwischen dem Sauerstoffatom bei C<sub>1</sub> und dem bei C<sub>3</sub> andererseits, sowohl für den Fall A als für den Fall B angeführt. In beiden Fällen haben wir ein Anomer der D-Gulose, dessen Sauerstoffatom bei C<sub>1</sub> sowohl durch ein Sauerstoffatom bei C<sub>2</sub> (Abstand 2,96 Å) als durch ein Sauerstoffatom bei C<sub>3</sub> (Abstand 2,78 Å) geschützt ist, während das andere Anomer nur den Schutz eines Sauerstoffatoms bei C<sub>2</sub> (Abstand 2,85 Å) hat.

Durch die Untersuchungen von Isbell und Frusch<sup>6</sup> kennen wir die Geschwindigkeitskonstanten der Säurehydrolyse sowohl der anomeren Methyl-D-Gulo-hexopyranoside, als auch der anomeren der Methyl-D-Gluco-D-Gulo-hepto-pyranoside. Hierzu kommt noch, dass diese Bestimmungen sowohl mit 0,05 N HCl bei 98°C als mit 0,5 N HCl bei 75°C ausgeführt worden sind. In

Tabelle 2. Hydrolyse anomerer Methyl-Pyranose-Glykoside. Geschwindigkeitskonstanten  $k_{10}$ .

	$T = 98^\circ\text{C}$		$T = 75^\circ\text{C}$	
	0,05 N HCl		0,5 N HCl	
	$k_{10}$		$k_{10}$	
D-Galactose — $\alpha$ CH <sub>3</sub>	—		0.00104	
» — $\beta$ CH <sub>3</sub>	—		0.00183	
D-Gulose — $\alpha$ CH <sub>3</sub>	0.01250		0.01150	
» — $\beta$ CH <sub>3</sub>	0.00576		0.00377	
D-Gluco-D-Gulo-pyranose — $\alpha$ CH <sub>3</sub>	0.00486		0.00417	
» — $\beta$ CH <sub>3</sub>	0.00219		0.00132	

	A				$k_{10} \times 10^5$
	O <sub>2</sub> —O <sub>1</sub>		O <sub>3</sub> —O <sub>1</sub>		
D-Galactose — $\alpha$ CH <sub>3</sub>	<i>cis</i> $e_2a_1$	2,96	<i>trans</i> $e_3a_1 >$	3,73	104
» — $\beta$ CH <sub>3</sub>	<i>trans</i> $e_2e_1$	2,85	<i>cis</i> $e_3e_1 >$	3,73	183
D-Gulose — $\alpha$ CH <sub>3</sub>	<i>cis</i> $e_2a_1$	2,96	<i>cis</i> $a_3a_1$	2,78	1150
» — $\beta$ CH <sub>3</sub>	<i>trans</i> $e_2e_1$	2,85	<i>trans</i> $a_3e_1 >$	3,73	377

	B				$k_{10} \times 10^5$
	O <sub>2</sub> —O <sub>1</sub>		O <sub>3</sub> —O <sub>1</sub>		
D-Galactose — $\alpha$ CH <sub>3</sub>	<i>trans</i> $e_2e_1$	2,85	<i>cis</i> $e_3e_1 >$	3,73	104
» — $\beta$ CH <sub>3</sub>	<i>cis</i> $e_2a_1$	2,96	<i>trans</i> $e_3a_1 >$	3,73	183
D-Gulose — $\alpha$ CH <sub>3</sub>	<i>trans</i> $e_2e_1$	2,85	<i>trans</i> $a_3e_1 >$	3,73	1150
» — $\beta$ CH <sub>3</sub>	<i>cis</i> $e_2a_1$	2,96	<i>cis</i> $a_3a_1$	2,78	377

allen vier Fällen wird von den Glykosiden das  $\alpha$ -Anomer der D-Gulosen wesentlich schneller hydrolysiert als das  $\beta$ -Anomer; während bei der D-Galactose das Umgekehrte der Fall ist.

Beide anomere Glykoside der D-Galactose haben die C1 Konformation. Beide Anomere der D-Gluco-D-Gulo-hepto-pyranose müssen ebenfalls die C1 Konformation haben, da nur in dieser der grosse Substituent bei C<sub>5</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>OH, die bevorzugte equatoriale Position einnehmen kann. Da unter gleichen Bedingungen der Quotient der Geschwindigkeiten der Hydrolyse der anomeren Glykoside der homomorphen Hexose und Heptose fast gleich sind:

$$\begin{aligned} k_\alpha/k_\beta, 98^\circ\text{C}, \text{ Hexose } 2.2, \text{ Heptose } 2.2 \\ k_\alpha/k_\beta, 75^\circ\text{C}, \text{ Hexose } 3.0, \text{ Heptose } 3.2 \end{aligned}$$

ist es begründet anzunehmen, dass alle Glykoside die C1 Konformation einnehmen.

Eine plausible Erklärung aller Befunde kann nur der Fall B geben. Die homomorphen  $\beta$ -Methyl-D-Gulo-pyranoside tragen also in der C1 Konformation eine axial gebundene Glykosidgruppe.

## II. HYDROLYSE VON GLYKOSIDEN MIT FURANOSERING.

Bis vor einigen Jahren waren nur wenige Methyl-glykoside mit Furanosering bekannt. Augestad und Berner<sup>10</sup> haben in 1956 durch Säulenchromatographie eine grössere Anzahl von krystallinischen Anomeren dargestellt und

Tabelle 3. Hydrolyse anomerer Methyl-Furanose-Glykoside. Geschwindigkeitskonstanten,  $k_{10}$ .

N HCl, 20°C.

	$[\alpha]_D$	$k_{10} \times 10^6$	$[\alpha]_D$	$k_{10} \times 10^6$
D-Xylose	$\beta - 89^\circ$	3300	$a + 182^\circ$	5 600
D-Glucose	$\beta - 86^\circ$	5400*	$a + 98^\circ$	10 000*
L-Arabinose	$a - 127^\circ$	89	$\beta + 118$	610
D-Galactose	$\beta - 112^\circ$	53	$a + 104^\circ$	450
L-Fucose	$\beta + 113^\circ$	65	$a - 111,4^\circ$	210
D-Arabinose	$a + 128^\circ$	89	$\beta - 119^\circ$	520
D-Mannose	$a + 109^\circ$	142	$\beta - 86,5^\circ$	2 050

\* Haworth, Porter und Waive <sup>20</sup>, Äthyl-gluco-furanoside. 0.01 N Salzsäure, 55–60°C.

die Geschwindigkeit der Hydrolyse  $k_{10}$ , in N Salzsäure bei 20°C bestimmt. Die gefundenen  $k_{10}$ -Werte und  $[\alpha]_D$  sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

$\alpha$ -D- und  $\beta$ -L- referieren zu derselben absoluten Konfiguration am anomeren Kohlenstoffatom;  $\beta$ -D- und  $\alpha$ -L- zu der umgekehrten.  $\beta$ -L-Arabinose und  $\alpha$ -D-Galactose sind also homomorphe Zucker mit derselben absoluten Konfiguration am Kohlenstoffatom C<sub>1</sub>.

Furanosen enthalten einen Tetrahydrofuranring der im Gegensatz zum Tetrahydropyranring als eben angesehen werden kann, (Mills <sup>11</sup>). Die Hydroxylgruppen in einer Furanose sind gleichartig im Verhältnis zur Ebene des Ringes an die Ringkohlenstoffatome gebunden.

Eine Klassifizierung in axial und equatorial gebundene Substituenten wie im Tetrahydro-pyranring fällt weg. Das Problem wird noch einfacher indem ein Tetrahydro-furanring nicht verschiedene Konformationen einzunehmen vermag, und eine Hydroxylgruppe bei C<sub>3</sub> nicht näher der Glykosidgruppe bei C<sub>1</sub> stehen kann, als eine Hydroxylgruppe bei C<sub>2</sub>. Nach Reeves <sup>7</sup> ist der Abstand vicinaler Sauerstoffatome bei *cis*-ständiger Bindung 2,51 Å, bei *trans*-ständiger 3,45 Å.

Von jedem anomeren Paar ist das anomere Glykosid, welches am langsamsten hydrolysiert wird, in der linken Kolonne angeführt.

Nach Augestad und Berner <sup>10</sup> sind alle in dieser Kolonne aufgezählten Glykoside *trans*-1,2-Glykoside.

Wenn man wiederum von der Anschauung ausgeht, dass die Geschwindigkeit der Hydrolyse von Glykosiden, wenn auch nicht allein, so doch decisiv, durch den Abstand zwischen dem Reaktionscentrum und der nächststehenden Hydroxylgruppe bestimmt wird, kommt man zu dem Resultat, dass die in der linken Kolonne der Tabelle 3 aufgezählten mit geringerer Geschwindigkeit hydrolysierbaren Anomeren die *cis*-2,1-Anomeren darstellen.

Die Untersuchungen der Hydrolyse von Glykosiden mit Pyranosering und mit Furanosering geben also dasselbe Resultat.

In Tabelle 4 sind die Formelbilder und die relativen Hydrolysenkonstanten der anomeren, epimeren D-Glucose- und D-Mannose-furano-glykoside zusammengestellt. Um vergleichbare Werte zu haben, sind die relativen  $k$ -Werte der anomeren Glucoside, wie aus der Nebentabelle hervorgeht, calcu-

Tabelle 4. Relative Geschwindigkeiten der Hydrolyse anomerer epimerer Methyl-Furanose-Glykoside.

	C <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	O	C <sub>4</sub>	C <sub>3</sub>	<i>k</i> , relativ	
						A	B
D-Mannose	H   O	CH <sub>3</sub>   O	O	CH <sub>2</sub> OH   H-C-OH	H   O	14	1
D-Glucose	O   H	O   CH <sub>3</sub>	O	CH <sub>2</sub> OH   H-C-OH	H   O	3	1,5
D-Glucose	O   H	CH <sub>3</sub>   O	O	CH <sub>2</sub> OH   H-C-OH	H   O	1,5	3
D-Mannose	O   H	O   CH <sub>3</sub>	O	CH <sub>2</sub> OH   H-C-H	H   O	1	14

	95–100°C 0,01 N HCl <i>k</i> × 10 <sup>5</sup> (21)	55–60°C 0,01 N HCl <i>k</i> × 10 <sup>5</sup> (20)	20°C N HCl <i>k</i> × 10 <sup>5</sup> (10)	<i>k</i> rel.
D-Mannose <i>a</i>	1500		33	1
D-Glucose <i>β</i>		540		1,5
D-Glucose <i>a</i>	4500	1000		3
D-Mannose <i>β</i>			471	14

liert. Der Fall A zeigt die rel. *k*-Werte der Glykoside in Relation zu der von Böesecken eingeführten, heute gültigen Konfiguration der anomeren Glykoside. Der Fall B zeigt die umgekehrte Auffassung. Ist man der Anschauung, dass sterische Effekte die Geschwindigkeit der Glykosidhydrolyse decisiv beeinflussen, ist der Fall B vorzuziehen.

Tabelle 5. Relative Geschwindigkeit der Oxydation von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Aldo-Pyranosen.

Geschwindigkeit der Oxydation von  $\alpha$ -D-Glucose = 1.  
0.05 Mol Zucker, 0.08 Mol Br<sub>2</sub>, Puffer BaCO<sub>3</sub> + CO<sub>2</sub>, pH = 5,4, 0°C.

	Pentosen		Hexosen		Heptosen		OH	OH
	$\alpha$	$\beta$	$\alpha$	$\beta$	$\alpha$	$\beta$	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>
D-Glucose	2.8	52	1	39	0.8	53	<i>e</i>	<i>e</i>
D-Mannose	4.9	14	1.6	24	2.3	56	<i>a</i>	<i>e</i>
D-Galactose	3.0	52	1.3	50	1.3	58	<i>e</i>	<i>e</i>
D-Talose	6.1	46	2.4	26			<i>a</i>	<i>e</i>
D-Gulose			2.2	13	1.4	12	<i>e</i>	<i>a</i>
D-Idose					0.9	11	<i>a</i>	<i>a</i>

## III. OXYDATION VON ALDOSEN MIT PYRANOSERING

Die Oxydation eines sekundären Alkohols zu einem Keton besteht in der Entfernung zweier Wasserstoffatome; nämlich eines Atoms, das mit einem Sauerstoffatom und eines Atoms das mit einem Kohlenstoffatom verbunden ist. Bei der Oxydation eines cyclischen sekundären Alkohols in einem Cyclohexan- oder Tetrahydropyran-ring-system bestehen zwei Möglichkeiten; entweder sitzen das Wasserstoffatom equatorial und die Hydroxylgruppe axial oder das Wasserstoffatom axial und die Hydroxylgruppe equatorial.

Klyne<sup>12</sup> schreibt in "The conformations of six-membered ring systems": "In the oxidation of secondary alcohols by chromic acid or by hypobromous acid the rate-determining step is the attack on the C-H bond. Compounds carrying equatorial hydroxyl groups are in fact oxidized more slowly than their epimers carrying axial hydroxyl groups. These facts are consistent with the view that relative rates of oxidation are dependent on steric hindrance of the hydrogen atom of the carbinolgroup (axial hydrogen more hindered than equatorial hydrogen.)"

Braude und Jackman<sup>13</sup> schreiben in "Reaction Kinetics". "Again the chromic acid oxidation of 2-alkylcyclohexanols and 3-cholestanols proceeds more rapidly with the epimer in which the hydroxyl group has the highest axial character."

	Preferred conformation of hydrogen atom	<i>k</i> (min <sup>-1</sup> )
<i>trans</i> -2-Methylcyclohexanol	<i>a</i>	0,87
<i>cis</i> -2-Methylcyclohexanol	<i>e</i>	2,7
$\beta$ -Cholestanol	<i>a</i>	1,78
$\alpha$ -Cholestanol	<i>e</i>	15,1

"Barton has pointed out that this is consistent with the theory providing the oxidation involves the direct attack on the C-H bond, an assumption which is amply substantiated by researches of Westheimer."

Eliel<sup>14</sup> schreibt: "Among substituted cyclohexyl alcohols, compounds having axial hydroxyl groups and equatorial carbinol hydrogen, such as *cis*-4-*t*-butylcyclohexanol are oxidized more readily than the isomers with equatorial hydroxyl and axial carbinol hydrogen, such as *trans*-4-*t*-butylcyclohexanol."

Heyns und Paulsen<sup>15</sup> haben in einer grossen Arbeit die katalytische Oxydation (Sauerstoff und Platin) von sekundären Hydroxylgruppen in Cyclitolen studiert. Scyllitol, welches nur equatoriale Hydroxylgruppen besitzt, wird nicht bei der katalytischen Oxydation angegriffen. Myo-Inositol wird dagegen oxydiert. Oxydiert wird im Myo-Inositol nur die einzige axial an einem Kohlenstoffatom des *Cyclohexanringsystemes* gebundene Hydroxylgruppe. Es entsteht das Keton, Myo-Inosose. Weitere Untersuchungen über Cyclitole mit mehreren axial gebundenen Hydroxylgruppen, Mono-Methyl-Äther der Cyclitole und Amino-Cyclitole bestätigen "das Prinzip der Selectivität der Oxydation der axialen Hydroxylgruppen." Angyal und Anderson<sup>16</sup> bemerken zu dieser Arbeit: "Since, in the dehydrogenation a carbon bound hydrogen atom is removed, the selectivity for axial hydroxyl groups is readily explained. Only when the carbon atom carries the hydroxyl group in the axial position is the carbon bound hydrogen atom in the more readily accessible equatorial position."

Aldosen werden durch verschiedene Oxydationsmittel in schwach saurer, neutraler oder schwach alkalischer Lösung zu Aldonsäuren oxydiert. Der Mechanismus der Oxydation von Aldosen durch Brom in Gegenwart von Bariumcarbonat und Bromid, pH ca. 5,4,  $T = 0^{\circ}\text{C}$ , ist von Isbell und Pigman<sup>17</sup> eingehend untersucht. Unter diesen Bedingungen ist freies Brom das aktive Oxydationsmittel; es sind die ringförmigen Halbacetale und nicht die freien Aldehydformen, die direkt oxydiert werden. Pyranosen geben  $\delta$ -Lactone, Furanosen  $\gamma$ -Lactone in hoher Ausbeute. Bei dem einen Anomer besteht die Reaktion in der Entfernung eines equatorial direkt an  $\text{C}_1$  gebundenen Wasserstoffatoms und eines Wasserstoffatoms einer axial an  $\text{C}_1$  gebundenen Hydroxylgruppe. Bei dem anderen Anomer ist das umgekehrte der Fall. Beide Anomere geben dasselbe  $\delta$ -Lacton.

Isbell und Pigman<sup>17</sup> haben für eine Reihe anomerer Aldosen die Geschwindigkeit der Reaktion bestimmt; die Resultate dieser Versuche sind in Tabelle 5 zusammengestellt und in folgender Weise geordnet: Homomorphe Pentosen, Hexosen und Heptosen sind in derselben Linie angeführt. Epimere Zucker stehen paarweise gruppiert. Die Epimerie ist durch equatoriale, respektive axiale Bindung der Hydroxylgruppe bei  $\text{C}_2$  für die  $\text{C}_1$  Konformation angedeutet.

Die vier ersten Zucker haben eine equatorial gebundene Hydroxylgruppe bei  $\text{C}_3$ , die beiden letzten eine axial gebundene. In allen Fällen wird von einem anomeren Paar das  $\beta$ -Anomer schneller oxydiert als das  $\alpha$ -Anomer. Auch andere Oxydationsmittel (Hypoiodit, pH = 9,2<sup>18</sup> Permanganat, pH = 2,3<sup>19</sup>) oxydieren das  $\beta$ -Anomer schneller als das  $\alpha$ -Anomer. Die Reaktion ist also stereospezifisch. Nach den einleitend in diesem Kapitel erwähnten Befunden, erscheint es natürlich, dem stets schneller oxydierbaren  $\beta$ -Anomeren ein equatorial gebundenes Wasserstoffatom und damit eine axial gebundene Hydroxylgruppe bei  $\text{C}_1$  zuzuteilen. Wie erwähnt wird ein equatorial gebundenes Wasserstoffatom in *Cyclohexanringsystemen* als sterisch leichter zugänglich angesehen als ein axial gebundenes. Da die Stuhlkonformationen des *Cyclohexans* und des Tetrahydro-pyrans nur wenig verschieden sind, ist die Annahme berechtigt.

D-Gulose unterscheidet sich von D-Galactose in der Konfiguration am  $\text{C}_3$  Atom. In den  $\alpha$ -Anomeren dieser Zucker sind bei D-Galactose die drei Wasserstoffatome bei  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_5$  axial gebunden, bei D-Gulose sind nur die beiden

Wasserstoffatome bei  $C_1$  und  $C_5$  axial gebunden.  $\alpha$ -D-Gulose wird schneller oxydiert als  $\alpha$ -D-Galactose.  $\beta$ -D-Gulose wird langsamer oxydiert als  $\beta$ -D-Galactose. In  $\beta$ -D-Galactose ist die Hydroxylgruppe bei  $C_3$  equatorial gebunden und steht damit so weit entfernt von der axialen Hydroxylgruppe bei  $C_1$ , dass ein sterischer Effekt nicht in Frage kommt. In  $\beta$ -D-Gulose ist die Hydroxylgruppe bei  $C_3$  axial gebunden und steht dadurch der axial gebundenen Hydroxylgruppe bei  $C_1$  so nahe, dass eine sterische Hinderung einer Reaktion mit der Hydroxylgruppe bei  $C_1$  als logische Folge erscheint.  $\beta$ -D-Gulose wird *ca.* vier Mal langsamer als  $\beta$ -D-Galactose oxydiert. Denselben Effekt haben wir in den  $\beta$ -Anomeren der Heptosen mit D-Galactose- und D-Gulose-Ring. Er kommt auch zum Ausdruck in der langsameren Oxydation des  $\beta$ -Anomers der Heptose mit D-Idose-Ring. Ein direkter Vergleich, wie zwischen D-Gulose und D-Galactose, kann nicht durchgeführt werden, da Untersuchungen über Heptosen mit D-Talose-Ring nicht existieren. Immerhin verläuft die Oxydation der Heptose mit  $\beta$ -D-Idose-Ring langsamer als die Oxydation aller anderer  $\beta$ -Anomeren.

Die C1 Konformation ist für alle Heptosen durch die grosse  $CH_2OH-CHOH$ -Gruppe bei  $C_5$  stabilisiert; solch grosse Gruppe bevorzugt eine equatoriale Bindung. Beide Anomere von D-Glucose und D-Galactose bevorzugen die C1 Konformation. In der C1 Konformation werden also  $\beta$ -Anomere schneller oxydiert als  $\alpha$ -Anomere; eine axiale Hydroxylgruppe bei  $C_3$  zeigt einen retardierenden Effekt.

Zum Schluss sei noch Shafizadeh<sup>4</sup> citiert: "Since at a low temperature ( $0^\circ C$ ) the rate of mutarotation and interconversion of the chair conformation is diminished, the reaction in certain instances exhibits a stereospecificity comparable with the specificity of enzyme systems."

## LITERATUR

1. Riiber, C. N. und Sørensen, N. A. *Kgl. Norske Videnskab. Selskabs Skrifter* **1** (1938) 21.
2. Bergmann, M., Schotte, H. und Lechinsky, W. *Ber.* **55** (1922) 158.
3. Bergmann, M. und Breuers, W. *Ann.* **470** (1929) 38.
4. Shafizadeh, F. A. *Advances in Carbohydrate Chem.* **13** (1958) 9.
5. Kreevoy, M. M. und Taft, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **77** (1955) 5590.
6. Isbell, H. S. und Frush, H. L. *J. Research Natl. Bur. Standards* **24** (1940) 125.
7. Reeves, R. E. *Advances in Carbohydrate Chem.* **6** (1951) 107.
8. Hassel, O. und Ottar, B. *Acta Chem. Scand.* **1** (1947) 929.
9. Ottar, B. *Acta Chem. Scand.* **1** (1947) 521.
10. Augestad, I. und Berner, E. *Acta Chem. Scand.* **10** (1956) 911.
11. Mills, J. A. *Advances in Carbohydrate Chem.* **10** (1955) 13.
12. Klyne, W. *Progress in Stereochemistry* **1** (1954) 63.
13. Braude, E. A. und Jackman, L. M. in Braude, E. A. und Nachod, F. C. *Determination of Organic Structures by Physical Methods*, New York 1955, p. 692.
14. Eliel, E. L. in Newman, M. A. *Steric Effects in Organic Chemistry*, New York (1956), p. 152.
15. Heyns, K. und Paulsen, H. *Angew. Chem.* **69** (1957) 600.
16. Angyal, S. J. und Anderson, L. *Advances in Carbohydrate Chem.* **14** (1959) 148.
17. Isbell, H. S. und Pigman, W. W. in Pigman, W. W. und Goepf, R. M. *Chemistry of the Carbohydrates*, New York 1948, p. 325.
18. Ingles, O. G. und Israel, G. C. *J. Chem. Soc.* **1948** 810.
19. Kuhn, R. und Wagner-Jauregg, T. *Ber.* **58** (1925) 1441.
20. Haworth, W. N., Porter, C. R. und Waine, A. C. *J. Chem. Soc.* **1932** 2257.
21. Haworth, W. N. *Ber.* **65 A** (1932) 50.

Eingegangen am 22. April 1961