

Über die Konfiguration und Konformation der Anomeren kristallinischer Hexosen und Heptosen

JAKOB BLOM

Laboratorium der Brauerei Tuborg, Kopenhagen, Dänemark

Kristallinische Hexosen und Heptosen haben fast ausnahmslos Pyranose-Ringstruktur. In den Formeln von Haworth mit Nummerierung der C-Atome im Sinne des Uhrzeigers hat das eine Anomer von Zuckern mit Pyranose-Ringsystemen, welche mit den Ringsystemen der D-Allose, D-Gulose, D-Altrose und D-Idose homomorph sind, in der C 1-Konformation eine südaxiale Hydroxylgruppe in meta-Stellung zur südaxialen glykosidischen Hydroxylgruppe. Der O—O-Abstand solcher Hydroxylgruppen (2,78 Å) ist ideal für die Bildung eines sehr stabilen, spannungsfreien, sechsgliedrigen Wasserstoffbrückensystemes, welches energieärmer ist als alle andere Systeme, in deren Aufbau die glykosidische Hydroxylgruppe als einer der beiden Brückenpfeiler teilnimmt. In Gleichgewichtslösungen muss dieses Anomer in Folge seiner Energiearmut dominieren und tatsächlich ist die Dominanz eines Anomers so überwältigend, dass man von diesen Zuckern fast ausnahmslos nur ein und zwar dasselbe Anomer in kristallinischem Zustand kennt. Es ist das β -D-Anomer und dieses muss also, dem Gedankengang folgend, in der C 1-Konformation eine südaxiale Hydroxylgruppe am glykosidischen Kohlenstoffatom haben.

Kristallinische Hexosen und Heptosen haben, falls die Möglichkeit besteht, Pyranose-Ringstruktur^{1,2}. Die einzige sicher bekannte Ausnahme ist D-Mannofuranose, CaCl₂, H₂O. D-Aldosen und D-Ketosen mit rechtsständiger Hydroxylgruppe in 3-resp. 4-Stellung zum glykosidischen Kohlenstoffatom in den Formeln von E. Fischer (C₁ oben) kristallisieren fast ausnahmslos als β -Anomere, während die entsprechenden Zucker mit linksständiger Hydroxylgruppe an den jeweiligen Kohlenstoffatomen als α - wie β -Anomere in kristallinischem Zustand bekannt sind. Die erstgenannten Zucker haben in den Formeln von Haworth mit Nummerierung der Kohlenstoffatome im Sinne des Uhrzeigers in der C 1-Konformation nach Reeves³ eine südaxiale Hydroxylgruppe in meta-Stellung zur glykosidischen Hydroxylgruppe, während die letztgenannten Zucker unter denselben Bedingungen eine nordäquatoriale Hydroxylgruppe an den entsprechenden Kohlenstoffatomen tragen. In der C 1-Konformation gilt für beide Gruppen, dass das eine Anomer eine nordäquatoriale, das andre Anomer eine südaxiale Hydroxylgruppe am glykosidi-

schen Kohlenstoffatom haben muss. Für die Zucker der ersten Gruppe — und nur für diese — muss das eine Anomer also *cis*-axiale Hydroxylgruppen am glykosidischen und dem meta-ständigen Kohlenstoffatom haben. Von allen möglichen Isomeren haben in der Stuhlkonformation zwei meta-ständige Hydroxylgruppen den kleinsten Abstand zwischen den Sauerstoffatomen der Hydroxylgruppen. Er beträgt nach Hassel und Ottar ⁴ 2,78 Å. Dieser Abstand, wie die geometrischen Bedingungen von *cis*-metaständigen axialen Hydroxylgruppen sind ideal für die Bildung einer spannungsfreien Wasserstoffbrücke mit sechsgliedrigem Ringsystem, das H-Atom eingeschlossen. Es ist die stabilste, d. h. die energieärmste aller möglichen Wasserstoffbrücken, welche zwischen zwei Hydroxylgruppen einer Stuhlkonformation gebildet werden können. Dies führt zu folgendem Schluss: Besteht im geometrischen Aufbau eines Zuckers in der vorgezogenen Konformation die Möglichkeit der Bildung einer Wasserstoffbrücke zwischen meta-ständigen *cis*-di-axial gebundenen Hydroxylgruppen, wovon die eine die Hydroxylgruppe am glykosidischen Kohlenstoffatom darstellt, muss dieses Anomer, da es das energieärmste ist, in der Gleichgewichtslösung bevorzugt sein. In der Gleichgewichtslösung der D-Zucker der erstgenannten Gruppe dominiert das β -D-Anomer ² (80 - 90 - 100 %) und kristallisiert in Folge seiner überwältigenden Dominanz trotz möglicher ungünstiger Löslichkeit aus. Nach dem Nomenklatursystem von C. S. Hudson ist das β -D-Anomer das weniger rechtsdrehende Anomer. Nach Auflösen von Zuckerkrystallen eines β -D-Anomers zeigt die Lösung eine nach oben gerichtete Mutarotation. Das β -D-Anomer muss — diesen Überlegungen folgend — in der C 1-Konformation eine südaxiale Hydroxylgruppe am glykosidischen Kohlenstoffatom tragen — ein Ergebnis, das in Übereinstimmung mit den früheren Arbeiten ^{5,6} ist, aber der heutigen Anschauung widerspricht ⁷.

DISKUSSION

Konformationsanalyse. In spannungsfreiem Zustand hat der Tetrahydropyranring von Pyranosen einen nonplanaren Aufbau wie ein Cyclohexanring nach Sachse. Beide Ringsysteme können in verschiedenen spannungsfreien Konformationen existieren. Für Pyranosen sind nach Reeves ³ zwei Stuhl- und sechs Bootformen möglich. Die Konformation mit geringster Energie ist die bevorzugte. Nach Reeves bezeichnet man die beiden möglichen Stuhlkonformationen mit den Symbolen C 1 und 1 C.

"The general principle is that in six membered ring systems, whether carbocyclic or heterocyclic, the most stable structures are built up of chair conformations carrying their substituents in equatorial positions (*i.e.* in the general plane of the ring). If two substituents of different sizes are in positions such that one must be equatorial the other axial, it is logical to expect that the conformation which places the larger substituent equatorial will be preferred" (Klyne ⁸). "In the normal hexoses it seems reasonable that configurations placing both the CH₂OH-group and one OH-group in axial positions on the same side of the ring are energetically unfavorable. But, we even think it probable that the configuration (OH)_{1a}—(OH)_{3a} is possible" (Hassel, Ottar ⁴).

Folgt man der ersten Regel, muss die Sicherheit, mit der man sich über die Bevorzugung einer Konformation aussprechen kann, von den Hexosen zu

den Heptosen und weiter zu den Disacchariden der in der Tabelle 1 aufgezählten Beispiele ansteigen. Die Volumen der Gruppen steigen von $-\text{CH}_2\text{OH}$ über $-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ zu $-\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_5$ an. Alle aufgezählten Zucker müssen der ersten Regel folgend die C 1-Konformation haben. Nur in dieser Konformation haben die grossen Gruppen $-\text{CH}_2\text{OH}$, bzw. $-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ bei C_5 in Aldosen, bei C_2 in Ketosen eine äquatoriale und zwar eine nordäquatoriale Anknüpfung; nur in dieser Konformation hat die in para Stellung zur glykosidischen Gruppe angeknüpfte voluminöse Glykosylgruppe eine äquatoriale und zwar südäquatoriale Anknüpfung. Damit erhält die glykosidische Hydroxylgruppe bei C_2 in D-Fructose, Leucrose, L-Sorbose eine südaxiale Anknüpfung. In Folge der Stellung der Glykosylgruppe haben die aufgezählten Disaccharide keine Möglichkeit, als Furanosen aufzutreten.

Wasserstoffbrücken und bevorzugte Konfiguration und Konformation. "It has been recognized that hydrogen bonds restrain protein molecules to their native configurations" (Pauling⁹). Wie viel mehr muss es begründet sein, anzunehmen, dass die stärkeren Wasserstoffbrücken zwischen zwei Hydroxylgruppen eine gleiche Rolle in der Chemie der Kohlenhydrate spielen und in gewissen Fällen sowohl Konfiguration und Konformation bestimmen. In wässrigen Lösungen werden intermolekulare Brücken zu Wassermolekülen eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbildung beeinflussen können. Intramolekulare Wasserstoffbrücken müssen aber in wässrigen Lösungen existieren; es wäre sonst unlogisch, von der Bedeutung der Wasserstoffbrücken in der Physiologie zu sprechen und zudem zu sagen, dass deren Bedeutung grösser ist "than that of any other single structural feature" (Pauling⁹).

Batsanov¹⁰ gibt dem Problem folgende prinzipielle Formulierung: "Formation of hydrogen bonds always occurs, if the geometrical conditions are favorable and the chemical bonds sufficiently polar; each substance tending to maximize the number of such bonds as to diminish the energy of the system." "The structures are generally found to adjust themselves so that the principle of maximum hydrogen bonding is observed, even though the resulting arrangement may not appear to be the one which is most natural and obvious at first sight" (Robertson¹¹). "The principle of maximum hydrogen bonding" bedeutet natürlich nicht die Anzahl der Brücken, sondern die Summe der maximal möglichen Energieabnahme, welche das Molekül in den energieärmsten Zustand bringt.

Ein relevantes Beispiel über die Präferenz einer bestimmten Konformation ist das Äthylenchlorhydrin. Bei rotationsisomeren Äthanderivaten findet man experimentell in Übereinstimmung mit der Theorie, dass *anti*-Formen stabiler sind als *syn*-Formen. Von dieser Regel ist $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Cl}$ eine Ausnahme; die *syn*-Form ist um 0,95 kcal/Mol. energieärmer als die *anti*-Form. Die Ursache dieser besonderen Stabilitätsverhältnisse ist vermutlich eine intramolekulare Wasserstoffbrücke von der OH-Gruppe zum Cl-Atom, welche nur bei der *syn*-, nicht aber bei der *anti*-Form möglich ist. Äthylenchlorhydrin kristallisiert in der *syn*-Konformation¹². L. P. Kuhn¹³ fand in Äthylenchlorhydrin eine Wasserstoffbrücke mittlerer Stärke ($\Delta\nu = 30$) und von gleicher Stärke wie die in Äthylenglykol ($\Delta\nu = 32$). Für die drei isomeren Cyclohexandiole, welche von den neun möglichen aus geometrischen Gründen Wasserstoffbrücken zu bilden vermögen, gibt L. P. Kuhn folgende $\Delta\nu$ Werte an.

Cyclohexandiol	2-1 <i>trans</i>	e,e	$\Delta\nu = 32$	5 Ring
	2-1 <i>cis</i>	e,a	$\Delta\nu = 39$	5 Ring
	3-1 <i>cis</i>	a,a	$\Delta\nu = 75$	6 Ring

$\Delta\nu$ ist die Differenz der Wellenzahlen (cm^{-1}). Diese Differenz hat allgemein umso grössere Werte, je kleiner der O---O-Abstand ist und steht daher in direkter Beziehung zur Stärke der Wasserstoffbrücke. Wasserstoffbrücken in sechsgliedrigen Ringsystemen (einschliesslich dem H-Atom) sind nach Pauling⁹ stärker als Brücken in fünfgliedrigen Ringsystemen. In dem kleineren Ring herrscht wahrscheinlich eine grössere Spannung, und eine Spannung muss bei der Schwäche der Ringe von besonderer Bedeutung sein.

Da diese Beziehungen erwartungsgemäss über den Spezialfall der Wasserstoffbrücken in Cyclohexandiolen gültig sein müssen, werden wir sie bei der Diskussion der Bildung von Wasserstoffbrücken verschiedener Stärke zwischen der glykosidischen Hydroxylgruppe und benachbarter Hydroxylgruppen in Anomeren von Pyranosen benutzen, um Schlüsse über die Konfiguration der Anomeren ziehen zu können. Wasserstoffbrücken, in denen die glykosidische

Tabelle 1. $[\alpha]_D$, $t = 0$, und Richtung der Drehungsänderung während der Mutarotation von Lösungen kristallinischer D-Hexosen und D-Heptosen nach Tabellen von Bates² und von Micheel¹⁵.

Drehungsänderung Spezifische Drehungen	abwärts $[\alpha]_D$, $t = 0$	aufwärts $[\alpha]_D$, $t = 0$	Ref.
D- <i>Allose</i>		— 0,2	B
6-Desoxy-D- <i>allose</i>		— 12	M
2,6-Didesoxy-D- <i>allose</i>		+ 44	M
D- <i>Gulose</i> ·CaCl ₂ ·H ₂ O	+ 37		B
6-Desoxy-D- <i>gulose</i>		— 42	M
D-Gluco-D-gulo-heptose		— 29	B
D- <i>Altrose</i>		+ 33	B
4-O- β -D-Glucosido-D- <i>altrose</i>		+ 14	B
4-O- β -D-Galactosido-D- <i>altrose</i>		+ 34	B
D- <i>Fructose</i>		— 132	B
5-O- α -D-Glucosido-D- <i>fructose</i>		— 8	16
D- <i>Idose</i>			
2,6-Didesoxy-D- <i>idose</i>		— 4	M
D-Gluco-D-ido-heptose		— 0,1	B
L- <i>Sorbose</i>		— 44	B
D- <i>Glucose</i>	+ 112	+ 19	B
6-Desoxy-D- <i>glucose</i>	+ 73		B
4-O- β -D-Glucosido-D- <i>glucose</i>		+ 14	B
4-O- β -D-Galactosido-D- <i>glucose</i>	+ 85	+ 35	B
D- <i>Galactose</i>	+ 151	+ 53	B
6-Desoxy-D- <i>galactose</i>	+ 127		M
D-Manno-D-gala-heptose	+ 120	+ 42	B
D- <i>Mannose</i>	+ 29	— 17	B
4-O- β -D-Glucosido-D- <i>mannose</i>	+ 15	— 7	B
4-O- β -D-Galactosido-D- <i>mannose</i>	+ 38	+ 17	M
D- <i>Talose</i>	+ 68	+ 13	B
D-Manno-D-talo-heptose	+ 46		M

Tabelle 2. Verschiebungssatz von Kuhn-Freudenberg.

	[M] _D			Ref.
	Zucker	Glykosid	Differenz	
β -D-Allose	— 0,2	— 103	— 103	B, 17
6-Desoxy- β -D-allose	20	— 109	— 89	M
α -D-Gulose.CaCl ₂ .H ₂ O	+ 115	+ 232	+ 117	B
β -D-Gluco-D-gulo-Heptose	— 60	— 168	— 108	B
β -D-Altrose	+ 52	— 64	— 116	B, 18
β -D-Fructose	— 238	— 334	— 96	B
α -L-Sorbose	— 79	— 172	— 93	B

Hydroxylgruppe nicht eingeht, sind für diese Betrachtungen ohne Interesse. Eine bei C₅ äquatorial gebundene —CH₂OH-Gruppe kann aus geometrischen Gründen weder mit einer äquatorial noch mit einer axial gebundenen Hydroxylgruppe bei C₁ eine Wasserstoffbrücke bilden. Das gleiche gilt für paraständige Hydroxylgruppen in einer Stuhlkonformation.

Das Problem beschränkt sich nunmehr auf die Beziehungen zwischen der glykosidischen Hydroxylgruppe der Anomeren und den in ortho- und meta-Stellung zu diesen angeknüpften Hydroxylgruppen. Vicinale *trans*-di-axiale wie *meta-trans*-axial-äquatorial wie *meta-cis*-di-äquatoriale an den Pyranose-ring angeknüpfte Hydroxylgruppen können auf Grund zu grosser O---O-Abstände nicht Wasserstoffbrücken bilden. Die übrigen drei Kombinationen sind soeben aufgezählt. Die sechsgliedrige Wasserstoffbrücke dominiert durch ihre Stärke. Falls in einem Zucker die Möglichkeit seiner Bildung besteht, muss es diese sein, welche die Präferenz eines Anomers bestimmt, da dieses Anomer das energieärmste ist. In Ketosen besteht noch die Möglichkeit der Bildung einer fünfgliedrigen Wasserstoffbrücke vom Äthylenglykoltypus ($\Delta\nu = 32^{13}$). Es liegt in der Natur des Aufbaus einer Ketose, dass sie in beiden Anomeren bestehen kann; da deren Stärke aber verhältnismässig gering ist, kann sie keinen grösseren Einfluss auf eine sechsgliedrige Wasserstoffbrücke haben.

Von Zuckern mit einem der D-Altrose homomorphen Ringsystem sind in der Tabelle 1 Beispiele von sowohl Aldo- als Keto-Hexosen und deren Disacchariden angeführt. Eine Gleichgewichtslösung von D-Mannose enthält 67 % des α -Anomeren. Bei Umkehrung der Stellung der Hydroxylgruppe bei C₃ von nordäquatorialer zu südaxialer Anknüpfung verschiebt sich das Verhältnis der Anomeren in der Gleichgewichtslösung so zu Gunsten des β -D-Anomeren, dass die Lösungen der Disaccharide der D-Altrose 97—100 % des β -D-Anomeren enthalten. Die Glucosido-D-altrose mutarotiert überhaupt nicht. Aus Drehungsdaten und dem Kuhn-Freudenberg'schen Verschiebungssatz lässt sich errechnen, dass es β -D-Anomere sein müssen (auch Leucrose). Die Anknüpfungsstelle der Glykosylgruppe in den Disacchariden bedingt, dass die reduzierende Zuckerhälfte Pyranose-Ringstruktur hat.

Dieses ist nicht der Fall bei der D-Fructose. Nach Auflösen von β -D-Fructopyranose zeigt die Lösung eine nach oben gerichtete Mutarotation; diese besteht aber nicht in einer Umlagerung zu dem α -Anomeren mit gleichem

Ringsystem, sondern in einer Umlagerung zu einem der Anomeren der D-Fructofuranose. Nach kürzlich erschienenen Untersuchungen¹⁴ enthält eine Gleichgewichtslösung der D-Fructose zwei und nur zwei Isomere, wovon die eine β -D-Fructopyranose (68,44 %) darstellt. Mit anderen Worten enthält die Gleichgewichtslösung keine α -D-Fructopyranose; das β -D-Anomer dominiert total. In der Leucrose kann keine Ringverschiebung stattfinden; sie zeigt nur eine schwache nach oben gerichtete Mutarotation.

D-Fructose und L-Sorbose unterscheiden sich nur in der Stellung der Hydroxylgruppe bei C₅. In der C 1-Konformation ist diese Gruppe in L-Sorbose nordaxial gebunden und kommt dadurch in *cis*-meta-axiale Stellung zur Hydroxylgruppe bei C₃. Dadurch ergibt sich für L-Sorbose, wie für die homomorphen Zucker der D-Idosereihe, wozu L-Sorbose gehört, die Möglichkeit der Bildung eines sechsgliedrigen, nördlichen wie eines südlichen Wasserstoffbrücken-Ringsystemes, welche eine weitere Stabilisierung des einen Anomers der homomorphen D-Idose-Zucker in der C 1-Konformation bedingen muss. Man hat dasselbe Bild in der β -D-Gluco-D-idoheptose (Verschiebungssatz).

Eine D-Gulose-Gleichgewichtslösung enthält ca. 82 % des β -Anomeren. Trotzdem kennt man in kristallinischem Zustand nur α -D-Gulose, CaCl₂, H₂O. Die Zugabe von Calciumchlorid kompliziert die Gleichgewichtsbedingungen durch Bildung molekularer Verbindungen mit dem einen Anomer. Von 6-Desoxy-D-gulose und D-Gluco-D-gulo-heptose kennt man nur die β -D-Anomeren, doch nicht als Molekülverbindungen. 2,6-Didesoxy-D-allose (Digitoxose) und 2,6-Didesoxy-D-idose (Bovinosose) zeigen ebenfalls eine nach oben verlaufende Mutarotation. Die Abwesenheit der Hydroxylgruppe bei C₂ ändert, wie man nach der Theorie auch erwarten müsste, nicht das Bild.

LITERATUR

1. Pigman, W. *The Carbohydrates*, Academic Press, New York 1957, p. 35.
2. Bates, F. J. et al. *Polarimetry, Saccharimetry and the Sugars*, Natl. Bur. Standards C. 40 (1942) 455.
3. Reeves, R. E. *Advan. Carbohydrate Chem.* **6** (1951) 107.
4. Hassel, O. and Ottar, B. *Acta Chem. Scand.* **1** (1947) 929.
5. Blom, J. *Acta Chem. Scand.* **13** (1959) 388; **15** (1961) 1667; **16** (1962) 922 und 1779; Blom, J. und Christiansen, J. A. *Ibid.* **16** (1962) 1519.
6. Christiansen, J. A. *Acta Chem. Scand.* **16** (1962) 2341.
7. Kjær, A. und Lindberg, B. *Acta Chem. Scand.* **13** (1959) 1713.
8. Klyne, W. *Progress in Stereochemistry*, Butterworths, London 1954, Vol. 1, p. 36.
9. Pauling, L. *The Nature of the Chemical Bond*, Cornell Univ. Press, Ithaca 1960, p. 450.
10. Batsanov, S. S. *Refractometry and Chemical Structure*, Consultants Bureau, New York 1961, p. 122.
11. Robertson, J. M. in Braude, E. A. and Nachod, F. C. *Determination of Organic Structures by Physical Methods*, 1955, p. 497.
12. Mizushima, S. *J. Chem. Phys.* **19** (1951) 1477.
13. Kuhn, L. P. *J. Am. Chem. Soc.* **74** (1952) 2492.
14. Andersen, B. und Degn, H. *Acta Chem. Scand.* **16** (1962) 215.
15. Micheel, F. *Chemie der Zucker und Polysaccharide*, Akad. Verlagsges., Leipzig 1956, p. 400.
16. Stodola, F. H., Sharpe, E. S. und Koepsell, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **78** (1956) 2514.
17. Lindberg, B. und Theander, O. *Acta Chem. Scand.* **13** (1959) 1226.
18. Reeves, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **72** (1950) 1499.

Eingegangen am 29. Juli 1962.

Acta Chem. Scand. **17** (1963) No. 1