Über die Konfiguration anomerer Methylglykoside; chromatographisches Verhalten und sterische Hinderung

JAKOB BLOM

Tuborg Brauereien, Kopenhagen, Dänemark

Verschiedene Autoren haben über die Trennung anomerer Methylglykoside durch Säulenchromatographie berichtet. Nach Umkehrung der konventionellen Konfiguration der Methoxylgruppe von α - resp. β -Anomeren lassen sich die relativen Wanderungsgeschwindigkeiten von Anomeren mit gleichem Ringsystem mit einer sterischen Hinderung der Hydroxylgruppe, welche der Methoxylgruppe am nächsten steht, korrelieren. Die Korrelation der grösseren sterischen Hinderung mit der grösseren Wanderungsgeschwindigkeit und der langsameren Säurehydrolysegeschwindigkeit ist in Übereinstimmung mit einer von Gastambide aufgestellten Regel über Wanderungsgeschwindigkeit und sterische Hinderung der aktiven Gruppe. Das Resultat der vorliegenden Arbeit über die Konfiguration anomerer Methylglykoside stimmt mit dem Ergebnis meiner früheren Untersuchungen überein, kommt jedoch mit der konventionellen Anschauung in Streit.

Anomere Methylglykofuranoside und anomere Methylglykopyranoside lassen sich durch Säulenchromatographie trennen¹⁻⁷. Bei der Glykosidbildung aus freiem Zucker und Methylalkohol unter dem katalytischen Einfluss von Salzsäure werden sowohl anomere Furanoside als anomere Pyranoside gebildet. Bei der Säulenchromatographie einer solchen, maximal vier Isomere enthaltenden Lösung sind für anomere Methylglykoside mit gleichem Ringsystem alle Faktoren mit Ausnahme eines einzigen gleich. Es ist dieselbe stationäre Phase, dieselbe optisch inaktive, mobile Phase, dieselbe Anzahl von HO-Gruppen, räumlich in derselben Weise an denselben C-Atomen des gleichen Ringsystemes gebunden. Der einzige Faktor, welcher verschieden ist, ist die räumliche Anknüpfung der CH₃O-Gruppe an dem glykosidischen C-Atom, C₁. Es besteht eine gewisse Wahrscheinlichkeit, dass der Unterschied in der Wanderungsgeschwindigkeit bei der Säulenchromatographie zweier Anomere mit gleichem Ringsystem in Unterschieden im sterischen Aufbau und eine dadurch bedingte Ungleichheit der sterischen Hinderung zu suchen ist. Es ist dabei zu erinnern, dass die CH₃O-Gruppe eine Gruppe mit grosser Raumerfüllung ist.

CHROMATOGRAPHISCHE TRENNUNG VON STEREOISOMEREN

"The mobility of carbohydrates and their derivatives on cellulose paper is dependent upon adsorption on the cellulose support and on partition between the stationary aqueous phase and the mobile organic phase." ⁸ "Resolutions of several amino acids have been effected by paper chromatography. Since in these separations optically inactive solvents are as satisfactory as active ones, the molecular dissymmetry of the cellulose from which the paper is made must be the determining factor." ⁹ "It is a consequence of Martins theory that isomers having the same groups would be expected to have the same partition coefficient, and that they therefore should not be resolvable on the paper-partition chromatogram. A deviation from this rule will be largely the result of steric factors. The resolution of the optical isomers of certain amino acids by paper chromatography, without use of optically-active solvent mixtures, requires a role for the asymmetric cellulose fibres not consonant with the concept of partition." ¹⁰ "Da es sich bei der Verteilungschromatographie überwiegend um energetisch verschiedene intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zwischen der mobilen und der stationäre Phase handelt, offenbart sich z. B. eine Schwächung dieser Bindung infolge sterischer Hinderung durch Unterschied in den R_M -Werten." ¹¹

Vavon und Gastambide ¹² vermochten cyclische *cis*- und *trans*-Isomere durch Säulenchromatographie zu trennen (Menthol und Neomenthol, Borneol und Isoborneol). Die *trans*-Isomeren wurden stärker adsorbiert als die *cis*-Isomeren. Gastambide ¹³ stellt in seiner Abhandlung "Chromatographie et empêchement stérique" folgende Regel für die Adsorption isomerer, nahe verwandter Verbindungen auf: "Soit deux composés R_1-F-R_2 et R_3-F-R_4 où F est une fonction quelconque. R_1 et R_3 , de même R_2 et R_4 sont des radicaux hydrocarbonés saturés isomères ou très voisins. Le composé dont la fonction F présente le plus d'empêchement stérique est le moins adsorbé. Conclusions: Avec les divers couples de composés organiques étudiés, les séparations chromatographiques vérifient la règle. Il existe, semble-t-il, tout au moins pour les alcools et les cétones, un certain parallélisme entre la chromatographie et l'empêchement stérique: l'isomère ou l'homologue qui s'élue en tête est celui dont la fonction active dans l'adsorption possède d'avantage d'empêchement stérique." Die sterische Hinderung wurde durch die Geschwindigkeit der Ester- und Oximbildung bestimmt.

CHROMATOGRAPHISCHE TRENNUNG ANOMERER METHYLGlykoside

Bei der Verteilungschromatographie scheint es sich u.a. um energetisch verschiedene Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Molekülen in der mobilen Phase und den HO-Gruppen der stationären Cellulose zu handeln. Der Energiewert oder die Stärke einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen zwei HO-Gruppen ist nach Kuhn ¹⁴ umgekehrt proportional der Länge der Wasserstoffbrücke. Eine Gruppe mit grosser Raumerfüllung wie die CH_3O -Gruppe kann eine nahestehende HO-Gruppe überschatten, so dass alle Möglichkeiten für die Bildung zwischenmolekularer Wasserstoffbrücken nicht zum Ausdruck kommen können. Für den sterischen Effekt der CH_3O -Gruppe auf

Tabelle 1.

	Ringsystem Konfiguration	"Projected valency angle"		Abstände Å	
	Konformation	C ₂ -C ₁	C ₃ -C ₁	O ₂ ---O ₁	O ₃ ---O ₁
I	Furanosen				
	<i>cis</i> 2-1 <i>trans</i> 2-1	0° 120°		2.51 3.45	
II	Pyranosen, C 1				
	e ₃ a ₂ e ₁ e ₃ a ₂ a ₁	60° 180°		2.96 3.73	
III	e ₃ e ₂ e ₁ e ₃ e ₂ a ₁	60° 60°		2.85 2.96	
IV	a ₃ e ₂ a ₁ a ₃ e ₂ e ₁	60° 60°	0°	2.96 2.85	2.78
V	a ₃ a ₂ a ₁ a ₃ a ₂ e ₁	180° 60°	0°	3.73 2.96	2.78

O---O Abstände grösser als 3.37 Å sind nicht angeführt.

a bzw. e deutet eine axiale bzw. equatoriale Anknüpfung der Substituenten an.

die nächst stehende HO-Gruppe muss einerseits der O---O Abstand der Gruppen andererseits der "projected valency angle" nach Reeves¹⁵ von Einfluss sein. In Tabelle 1 sind die Abstände zwischen dem Sauerstoffatom der CH₃O-Gruppe und dem Sauerstoffatom der nächst stehenden HO-Gruppe und "the projected valency angle" zwischen diesen Gruppen zusammengestellt. Die Werte sind teils der Abhandlung von Reeves teils einer Abhandlung von Hassel und Ottar¹⁶ entnommen. Wie man aus Tabelle 1 ablesen kann, ist bei anomeren Methylglykofuranosiden, I, der Unterschied in den O---O Abständen und in den Winkeln so gross, dass es verständlich ist, dass anomere Methylglykofuranoside sich chromatographisch trennen lassen können. Dasselbe gilt für anomere Methylglykopyranoside mit D-Mannose- und L-Rhamnoseringssystem, II. Reeves (Ref.¹⁵ Seite 131) fand experimentell (im Gegensatz zu seiner Voraussage), dass die D-Mannose-methylglykoside die C 1 Konformation haben. Für L-Rhamnose muss man, da es eine L-Hexose ist, die 1 C Konformation erwarten. D-Mannose und L-Rhamnose haben in den respektiven Konformationen bei C₂ eine a-HO-Gruppe. Der Unterschied in den Abständen und den Winkeln ist für diese Anomere ebenso gross als für die anomeren Furanoside. Dies macht es verständlich, dass anomere Methylglykopyranoside mit D-Mannose respektive L-Rhamnose Ringsystem sich chromatographisch trennen lassen können. D-Glukose, III, hat in der C 1 Konformation eine C₂ e HO-Gruppe. Dies bedingt, dass der Unterschied in den

O --- O Abständen klein und der Unterschied in den Winkeln gleich Null wird. Es ist verständlich, dass die chromatographische Trennung der anomeren Methyl-D-Glukopyranoside Schwierigkeiten begegnet hat. "The relative R_F values of the anomeric methyl-D-glucopyranosides suggest that it is hardly possible, with the systems used, to separate one from the other. This has been borne out by experience in these laboratories."¹⁷ Es ist einerseits möglich gewesen die Anomeren mit dem homomorphen Ringsystem der D-Galactopyranose, III, welche gleichfalls eine C₂ e HO-Gruppe besitzen, zu trennen⁴; andererseits berichtet Mowery⁷, dass es nicht möglich war, die anomeren Methylpyranoside der L-Arabinose zu trennen. Selbst wenn es mit gewissen Schwierigkeiten verbunden war, ist es möglich gewesen, die Methylpyranoside der D-Ribose, IV, zu trennen. Die D-Ribose hat in der C 1 Konformation ebenfalls eine C₂ e HO-Gruppe aber im Gegensatz zu den bisher genannten Zucker eine C₃ a HO-Gruppe. Bei dieser Konfiguration in dieser Konformation wird der O₃ --- O₁ Abstand kleiner als jeder andere O --- O Abstand in einer Stuhl-Konformation und der Winkel gleich Null. Eine a CH₃O-Gruppe muss einen stark abschirmenden Effekt auf die *cis* C₃ a HO-Gruppe haben. Es ist verständlich, dass der Unterschied zum andern Anomer mit *trans*-diequatorial gebundenen Gruppen so gross wird, dass die anomeren Methyl-D-Ribopyranoside sich chromatographisch trennen lassen können. In Tabelle 1 ist das theoretisch am meisten sterisch behinderte Anomer in jeder Gruppe zuerst angeführt.

Tabelle 2. Am schnellsten wanderndes, am langsamsten hydrolysierbares von anomeren Methylglykosiden.

Methylglykosid		[α] _D	Verfasser	
			Chromatographie	Säurehydrolyse
Furanoside				
D-Arabinose	α	+ 128	A.B.	A.B.
L-Fucose	β	+ 113	A.B.	A.B.
D-Mannose	α	+ 109	A.B. M.	A.B.
D-Xylose	β	— 89.5	A.B.	A.B.
D-Ribose	β	— 62.4	B.S.	—
L-Arabinose	α	— 128	A.B. M.	A.B.
L-Rhamnose	α	— 98.6	A.B.	—
D-Galactose	β	— 112	A.B.	A.B.
Pyranoside				
D-Mannose	α	+ 80	A.B. M.	I.F.
L-Rhamnose	α	— 63	H.J.W.	R.S.
L-Arabinose	β	+ 245.5	A.B. M.	R.S.
D-Galactose	α	+ 196.6	A.B.	R.S.
D-Ribose	β	— 106.5	B.S.	—

A.B. Augestad, Berner

B.S. Barker, Smith

H.J.W. Hough, Jones, Wadman

M. Mowery

R.S. Riiber, Sørensen

I.F. Isbell, Frusch.

In Tabelle 3. ist das am schnellsten wandernde, am langsamsten hydrolysierbare von anomeren Methylglykosiden mit gleichem Ringsystem nach der Konfiguration der Hydroxylgruppe, welche der Methoxylgruppe am nächsten steht, in Kolonnen geordnet. In den Formeln nach Haworth mit Nummerierung der Ringkohlenstoffatome in Sinne des Uhrzeigers haben die Glykoside der D-Arabinose, L-Fucose, D-Mannose eine nach oben gerichtete, die Glykoside der D-Xylose, D-Ribose, L-Arabinose, L-Rhamnose, D-Galactose eine nach unten gerichtete Hydroxylgruppe bei C₂. Nach Gastambide besteht die Regel: "L'isomère qui s'élue en tête est celui dont la fonction active dans l'adsorption possède d'avantage d'empêchement stérique." Folgt man dieser Regel, muss

Tabelle 3.

		$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{O} \\ \quad \\ -\text{C}_{(2)}- \text{C}_{(1)}- \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ -\text{C}_{(2)}- \text{C}_{(1)}- \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{CH}_3 \end{array}$
I	Furanoside D-Arabinose α L-Fucose β D-Mannose α D-Xylose β D-Ribose β L-Arabinose α L-Rhamnose α D-Galactose β	Drehung + + + 	Drehung
II	Pyranoside D-Mannose α L-Rhamnose α	+	—
		$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{O} \\ \quad \\ -\text{C}_{(2)}- \text{C}_{(1)}- \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \quad \\ -\text{C}_{(3)}- \text{C}_{(2)}- \text{C}_{(1)}- \\ \quad \quad \\ \text{O} \quad \text{O} \quad \text{O} \\ \quad \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \quad \text{CH}_3 \end{array}$
III	Pyranoside L-Arabinose β D-Galactose α	+ +	
IV	D-Ribose β		—

dasjenige anomere Methylglykosid der Gruppen I und II, in welchem die Hydroxylgruppe bei C₂ und die Methoxylgruppe *cis* Konfiguration haben, "d'avantage empêchement stérique" besitzen und daher "l'isomère qui s'élue en tête" sein. Folgt man den Gedankengang weiter, müssen die Methylglykoside der Gruppen I und II von α -D-Arabinose, β -L-Fucose, α -D-Mannose eine nach oben und die Methylglykoside von β -D-Xylose, β -D-Ribose, α -L-Arabinose, α -L-Rhamnose, β -D-Galactose eine nach unten gerichtete Methoxylgruppe haben. In Methylglykosiden der Gruppen III und IV ist der Unterschied in den O --- O Abständen weit geringer als in den Glykosiden der Gruppen I und II. Nichtsdestoweniger folgen die in Tabelle 3 angeführten Methylglykoside der Gruppen III und IV der Regel von Gastambide.

In den konventionellen Formeln nach Haworth haben die α -D- und β -L-Methylglykoside eine nach unten gerichtete, die β -D- und α -L-Methylglykoside eine nach oben gerichtete Methoxylgruppe. Dieses gilt sowohl für Pyranoside als Furanoside. Vergleicht man die konventionellen Formeln mit den in Tabelle 3 angeführten, sieht man, dass sie sich in der Konfiguration der Methoxylgruppe widersprechen²⁰. Das Resultat dieser Arbeit ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen meiner früheren Untersuchungen²¹.

LITERATUR

1. Hough, L., Jones, J. K. N. und Wadman, W. H. *J. Chem. Soc.* **1950** 1702.
2. Augestad, I., Berner, E. und Weigner, E. *Chem. & Ind. London* **1953** 376.
3. Augestad, I. und Berner, E. *Acta Chem. Scand.* **8** (1954) 251.
4. Augestad, I. und Berner, E. *Acta Chem. Scand.* **10** (1956) 911.
5. Watkins, W. M. *J. Chem. Soc.* **1955** 2054.
6. Barker, G. R. und Smith, D. C. C. *J. Chem. Soc.* **1954** 2151.
7. Mowery, D. F. *Anal. Chem.* **29** (1957) 1451; Mowery, D. F. *Anal. Chem.* **31** (1959) 1911.
8. Ferrier, R. J. und Overend, W. G. *Quart. Rev.* **13** (1959) 285.
9. Wheland, G. W. *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley and Sons 1960, p. 309.
10. Kowkabany, G. N. *Advances in Carbohydrate Chem.* **9** (1954) 309.
11. Franc, J. *Z. Elektrochem.* **61** (1957) 1069.
12. Vavon, G. und Gastambide, B. *Compt. rend.* **226** (1948) 1201.
13. Gastambide, B. *Bull. soc. chim.* **21** (1954) 842.
14. Kuhn Lester, P. J. *Am. Chem. Soc.* **74** (1952) 2492.
15. Reeves, R. E. *Advances in Carbohydrate Chem.* **6** (1951) 108.
16. Hassel, O. und Ottar, B. *Acta Chem. Scand.* **1** (1947) 929.
17. Bollenback, G. N. *Methyl Glucoside*, Academic Press, New York 1958.
18. Riiber, C. N. und Sørensen, N. A. *Kgl. Norske Videnskab. Selskabs Skrifter*, No. 1. 1938.
19. Isbell, H. S. und Frush, H. L. *J. Research Natl. Bur. Standards* **24** (1940) 125.
20. Kjær, A. und Lindberg, B. *Acta Chem. Scand.* **13** (1959) 1713.
21. Blom, J. *Acta Chem. Scand.* **13** (1959) 388; **15** (1961) 1667; **16** (1962) 922.

Eingegangen am 29. März 1962.