

Frieder W. Lichtenthaler und Herbert Leinert

NMR-Studien an Zuckern und Cyclanolen, II¹⁾

cis-Inosatriamin-(1.3.5)

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt

(Eingegangen am 24. August 1965)

Katalytische Hydrierung von Triaminophloroglucin (**1**) führt in 65-proz. Ausbeute zu einem einheitlichen Isomeren, dem nach NMR-spektroskopischen Daten *cis*-Konfiguration (**3**) zuzuordnen ist.

Inosamine und Inosadamine haben auf Grund ihres Vorkommens in verschiedenen Antibiotika großes chemisches Interesse gefunden. So sind von den 20 theoretisch möglichen Inosaminen bisher 16²⁻⁶⁾, von den 54 Inosadamin-Isomeren 11^{2,7)} als solche oder in Form von Derivaten synthetisiert und in ihrer Konfiguration aufgeklärt worden. Inosatriamine dagegen wurden bisher in der Natur nicht aufgefunden; auch ist synthetisch noch keines der 62 möglichen Isomeren in seiner Konfiguration bekannt.

1956 erhielten *Quadbeck* und *Röhm*⁸⁾ durch katalytische Hydrierung von Triaminophloroglucin (**1**) ein 1.3.5-Triamino-2.4.6-trihydroxy-cyclohexan, von dem sie auf Grund der hohen Ausbeute (63 %) und eines bei 275–277° schmelzenden Hexaacetats annahmen, daß es sich um ein reines Isomeres handelt. Über dessen Konfiguration waren jedoch keine Aussagen gemacht worden.

Bei Nacharbeitung dieser Versuche ergab sich, daß primär ein Isomerengemisch (**2**) entsteht, in dem chromatographisch vier ninhydrinaktive Produkte nachweisbar sind. Durch mehrmalige Fällung mit Methanol aus schwefelsaurer Lösung kann jedoch ein Sulfatmonohydrat in 65-proz. Ausbeute isoliert werden, das papier- und dünnschichtchromatographisch einheitlich ist. Dieses Isomere läßt sich weiter charakterisieren durch das freie Amin **3** (Monohydrat Schmp. 203–204°), das Trihydrochlorid, Trihydroacetat (Monohydrat Schmp. 142–143°) sowie das Tri-*N*-acetat **4** (Schmp. 310–311°) und das Hexaacetat **5** (Schmp. 276–278°).

¹⁾ F. W. Lichtenthaler, Chem. Ber. **96**, 2047 (1963), wird als I. Mitteil. betrachtet.

²⁾ S. J. Angyal und L. Anderson, Advances Carbohydrate Chem. **14**, 136 (1959), und zwar S. 183.

³⁾ F. W. Lichtenthaler, Chem. Ber. **94**, 3071 (1961).

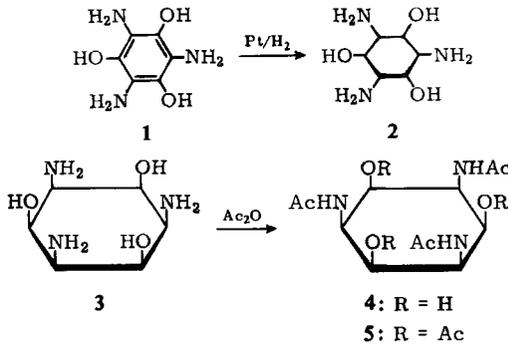
⁴⁾ M. Nakajima, N. Kurihara und A. Hasegawa, Chem. Ber. **95**, 141, 2708 (1962).

⁵⁾ M. Nakajima, A. Hasegawa und F. W. Lichtenthaler, Liebigs Ann. Chem. **680**, 21 (1964).

⁶⁾ T. Suami und S. Ogawa, Bull. chem. Soc. [Japan] **37**, 1238 (1964); T. Suami und K. Yabe, ebenda **38**, 855 (1965).

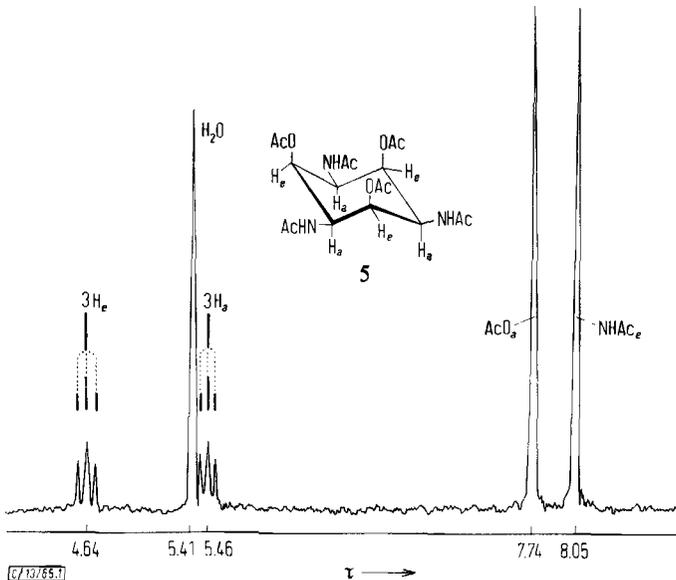
⁷⁾ F. W. Lichtenthaler und H. O. L. Fischer, J. Amer. chem. Soc. **83**, 2005 (1961); M. Nakajima, A. Hasegawa und F. W. Lichtenthaler, Liebigs Ann. Chem. **669**, 75 (1963); T. Suami, F. W. Lichtenthaler und S. Ogawa, Bull. chem. Soc. [Japan], im Druck.

⁸⁾ G. Quadbeck und E. Röhm, Chem. Ber. **89**, 1645 (1956).



Für eine Verbindung der Struktur 2 sind theoretisch zehn Konfigurationsisomere möglich. Der Beweis der *cis*-Konfiguration 3 für das aus 1 in 65-proz. Ausbeute erhaltene Isomere konnte aus NMR-spektroskopischen Daten erbracht werden.

Das NMR-Spektrum des Hexaacetats 5 in D_2O ⁹⁾ (Abbild.) ergab im 8τ -Gebiet zwei Signale gleicher Intensität, die jeweils 9 Protonen bzw. drei Acetylgruppen entsprechen. Daß die Acetylprotonen nicht weiter aufspalten, läßt den Schluß zu, daß sowohl die Acetamino- als auch die Acetoxygruppen jeweils identische sterische Orientierung besitzen, eine Bedingung, der nur zwei der 10 möglichen Isomeren, *scyllo*-Inosatriamin-(1.3.5) (*all*-äquatoriale Anordnung der Substituenten) und *cis*-Inosatriamin-(1.3.5) (axiale Acetoxy- und äquatoriale Acetaminogruppen) genügen.



NMR-Spektrum von Hexaacetyl-*cis*-inosatriamin-(1.3.5) (5) in D_2O ⁹⁾

⁹⁾ Die D_2O -Protonenresonanzspektren wurden mit einem Varian A-60-Spektrometer unter Verwendung von Natrium-3-trimethylsilyl-propansulfonat als innerem Standard aufgenommen.

Zuverlässige NMR-Absorptionsbereiche für axiale bzw. äquatoriale Acetoxy- und Acetaminogruppen liegen im Falle von Cyclohexan-Verbindungen nur für CDCl_3 als Lösungsmittel vor^{3,5,7,10,11}). Wie der Vergleich der in CDCl_3 und D_2O erhaltenen Signallagen bei einer Reihe bekannter Cyclohexan-Derivate zeigt (Tab.), sind die D_2O -Signale zwar um 0.03–0.04 ppm nach niederen τ -Werten verschoben¹²), jedoch läßt sich aus der Lage des Acetylsignals in analoger Weise die axiale bzw. äquatoriale Orientierung bestimmen.

Eine Entscheidung zwischen der *scyllo*- und *cis*-Konfiguration für **5** läßt sich somit auf Grund der Lage der beiden Acetylsignale treffen. Das 7.74 τ -Signal ist drei axialen Acetoxygruppen, das bei 8.05 τ drei äquatorialen Acetaminogruppen zuzuordnen (vgl. Tab.), wodurch das Vorliegen der *cis*-Konfiguration angezeigt wird. Dies wird weiter bestätigt durch die Kopplungsverhältnisse der Ringprotonen. Bei 4.64 und 5.46 τ wird jeweils ein drei Protonen entsprechendes 1:2:1-Triplett mit $J = 3.5$ Hz erhalten (vgl. Abbild.). Die Aufspaltung in nur zwei Multipletts sowie deren chemische Verschiebungen weisen bereits auf drei äquatoriale und drei axiale Protonen hin. Die Triplettaufspaltung jedoch und die Größe der Kopplungskonstante — nur bei Vorliegen einer alternierenden Reihe von äquatorial und axial orientierten Ringprotonen ist dies möglich — ist beweisend für die *cis*-Konfiguration. Erwartungsgemäß werden für *cis*-Inosatriamin-(1.3.5) (**3**) sowie dessen Tri-*N*-acetat (**4**) im D_2O -NMR-Spektrum ebenfalls zwei 1:2:1-Triplets mit $J = 3.5$ Hz erhalten.

Chemische Verschiebungen τ (in ppm) der Acetylprotonen in D_2O ⁹⁾ und CDCl_3

Verbindung	D_2O			CDCl_3		
	OAc*) axial	äquat.	NHAc*) äquat.	OAc*) axial	äquat.	NHAc*) äquat.
<i>N</i> -Acetyl-cyclohexylamin	—	—	8.05 (3)	—	—	8.09 (3)
Triacetyl- <i>trans</i> -3-amino-cyclohexandiol-(1.2)	—	7.96 (6)	8.07 (3)	—	7.95 (3) 7.99 (3)	8.07 (3)
Triacetyl- <i>rac</i> -2-amino-cyclohexandiol-(1.3)	7.87 (3)	7.95 (3)	8.06 (3)	7.90 (3)	7.97 (3)	8.08 (3)
Hexaacetyl- <i>scyllo</i> -inosadiamin-(1.3)	—	7.94 (12)	8.08 (6)	—	7.97 (6) 8.03 (6)	8.09 (6)
Hexaacetyl- <i>cis</i> -inosatriamin-(1.3.5)	7.74 (9)	—	8.05 (9)	—	—	—

*) In Klammern jeweils die Anzahl der Protonen des Signals.

Die Stereoselektivität der Hydrierung von Triaminophloroglucin ist mit 65% beachtlich; neben **3** entstehen nach chromatographischen Ergebnissen noch vier Isomere. Dies kann nur dadurch erklärt werden, daß nach Adsorption des Moleküls an der Katalysatoroberfläche der aktive Wasserstoff ohne wesentliche intermediäre Desorption aus dem Metall angelagert wird. Die adsorptive Bindung des Triaminophloroglucins muß hierbei stärker sein als die des Hexahydroxybenzols, dessen Hydrierung¹³⁾

10) F. W. Lichtenthaler, Chem. Ber. **96**, 845 (1963).

11) F. A. L. Anet, R. A. B. Bannard und L. D. Hall, Canad. J. Chem. **41**, 2331 (1963).

12) Entsprechendes gilt für Acetate von Aminozuckern, vgl. F. W. Lichtenthaler und H. P. Albrecht, Chem. Ber. **99**, 575 (1966).

13) S. J. Angyal und D. J. McHugh, J. chem. Soc. [London] **1957**, 3682.

infolge Desorption nach Aufnahme von einem Mol. H_2 , der sich eine Wasserabspaltung und somit Bildung von Desoxyprodukten anschließen kann, nur in 2–20-proz. Ausbeute zu *cis*-Inosit führt.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie dem Fonds der Chemischen Industrie sind wir für die Förderung dieser Arbeit zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

cis-Inosatriamin-(1.3.5)-sulfat (3-Sulfat): Darstellung nach l. c.⁸⁾: Zu einer vorhydrierten Suspension von 2 g PtO_2 in 100 ccm Wasser wurde eine Lösung von 3,0 g *Triaminophloroglucin-sulfat* (1-Sulfat) gegeben und die Hydrierung fortgesetzt. Nach ca. 2 Tagen waren 680 ccm H_2 (3 Mol-Äquivv.) aufgenommen. Es wurde vom Katalysator abfiltriert, mit 1 n H_2SO_4 auf pH 3–4 gebracht, mit Methanol gefällt, der Niederschlag abgesaugt, nochmals in Wasser gelöst und die Lösung mit Methanol bis zur beginnenden Trübung versetzt. Beim Stehenlassen über Nacht bei 5° schieden sich farblose Kristalle ab, die abgesaugt und bei 80° i. Vak. getrocknet wurden: 2,0 g (65%) $3 \cdot 1,5H_2SO_4$ (Lit.⁸⁾: 63%).

cis-Inosatriamin-(1.3.5)-monohydrat (3· H_2O): 2,0 g 3-Sulfat wurden in wenig Wasser auf eine Anionenaustauschersäule¹⁴⁾ gegeben und mit kohlendioxidfreiem Wasser eluiert, bis das Eluat neutral blieb. Die Lösung wurde bei 1 Torr und 30° Badtemp. zur Trockne eingedampft und die farblose, kristalline Masse aus Äthanol umkristallisiert: 1,0 g (85%), Schmp. 203 bis 204° (Braunfärbung). Die Substanz war papier- ($R_{Gm} = 0,31$ ¹⁵⁾) und dünnschichtchromatographisch ($R_F = 0,35$ ¹⁶⁾) einheitlich.

NMR (D_2O)⁹⁾: 6,33 τ (3 H_e ; 1:2:1-Triplett, $J = 3,5$ Hz); 5,65 τ (3 H_d ; 1:2:1-Triplett, $J = 3,5$ Hz).

$C_6H_{15}N_3O_3 \cdot H_2O$ (195,2) Ber. C 36,89 H 8,77 N 21,53 Gef. C 36,84 H 8,64 N 21,52

cis-Inosatriamin-(1.3.5)-trihydrochlorid (3·3 HCl): 150 mg 3-Monohydrat wurden in 5 ccm Wasser mit 1 ccm konz. Salzsäure versetzt. Langsame Zugabe von Aceton fällte einen Niederschlag, der nach Stehenlassen über Nacht bei 5° abgesaugt und i. Vak. bei 60° getrocknet wurde: 150 mg (85%), Zers. um 280°.

$C_6H_{18}N_3O_3] 3Cl$ (286,6) Ber. C 25,18 H 6,32 Cl 36,81 N 14,61
Gef. C 24,59 H 6,42 Cl 35,99 N 14,24

cis-Inosatriamin-(1.3.5)-trihydroacetat-monohydrat (3·3 HOAc· H_2O): 200 mg 3-Monohydrat in 5 ccm Wasser wurden mit 1 ccm Eisessig versetzt. Nach Zugabe von 50 ccm Aceton schied sich bei 5° ein kristalliner Niederschlag ab, der abgesaugt und i. Vak. bei 60° getrocknet wurde: 320 mg (80%); Schmp. 142–143°.

$C_6H_{15}N_3O_3 \cdot 3CH_3CO_2H \cdot H_2O$ (375,2) Ber. C 38,42 H 7,75 N 11,24
Gef. C 38,49 H 7,65 N 10,96

¹⁴⁾ „Ionenaustauscher III“, Merck AG, Darmstadt, 2 × 20 cm-Säule.

¹⁵⁾ Chromatographie absteigend auf Schleicher & Schüll 2043 b. Laufmittel: Pyridin/Essigester/Eisessig/Wasser (5:5:1:3) mit Pyridin/Essigester/Wasser (11:40:6) als Bodenflüssigkeit (F. G. Fischer und H. Dörfel, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 301, 224 (1955)). Wanderungsgeschwindigkeit R_{Gm} bezogen auf Glucosamin-hydrochlorid. Entwicklung mit Ninhydrin.

¹⁶⁾ Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel „Merck HF₂₅₄“. Laufmittel: Pyridin/Essigester/Wasser/Äthanol (10:10:10:3). Entwicklung mit Ninhydrin.

Hexaacetyl-cis-inosatriamin-(1.3.5) (**5**): 3.0 g **3-Sulfat** und 1 g frisch geschmolzenes Natriumacetat wurden in 20 ccm *Acetanhydrid* 3 Std. unter Rückfluß erhitzt und danach i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in 1–2 ccm Wasser aufgenommen und filtriert. Aus Äthanol 1.4 g (36%), Schmp. 276–278° unter Braunfärbung (Lit.⁸⁾: 275–277°).

Acetylierung von **3-Monohydrat** mit *Acetanhydrid*/Pyridin (12 Std., Raumtemp.) lieferte **5** in 19-proz. Ausb., Schmp. 276–278°. NMR-Daten vgl. Abbild.

Tri-N-acetyl-cis-inosatriamin-(1.3.5) (**4**): 1.0 g **3-Monohydrat** in 10 ccm Methanol wurden mit 10 g *Acetanhydrid* über Nacht stehengelassen. Dann wurde i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert: 1.4 g (84%); Schmp. 310–311°.

$C_{12}H_{21}N_3O_6$ (303.3) Ber. C 47.51 H 6.94 N 13.81 Gef. C 47.57 H 7.01 N 12.96

Die Abspaltung der *O*-Acetylgruppen von **5** mit methanol. Ammoniak führte zum identischen Produkt.

[413/65]