

Frieder W. Lichtenthaler und Hazim K. Yahya

NMR-Studien an Zuckern und Cyclanolen, IV ¹⁾

meta-Didesoxy-inosamine ²⁾

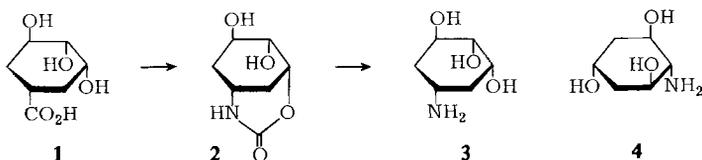
Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt

(Eingegangen am 29. September 1967)

Die Konfiguration und Konformation zweier *m*-Didesoxy-inosamine — dargestellt durch Curtius-Abbau von Dihydroshikimisäure³⁾ (**3**) bzw. durch Nitromethan-Cyclisierung von β -Äthoxy-glutarialdehyd und anschließende Hydrierung (**9**) — ergab sich aus der bei 100 MHz durchgeführten, durch Spinentkopplung gestützten Ring-CH-Analyse der Acetate **8** und **11** bzw. deren Vorläufer **10** und **12**. Verbindung **8** und **10** sind konformativ identisch; bei Übergang des Bicyclo[3.3.1]nonan-Derivats zum monocyclischen Amin (**2** \rightarrow **3** bzw. **12** \rightarrow **11**) tritt dagegen Inversion der Sessel-Konformation ein.

Angeregt durch das Vorkommen von Desoxystreptamin und Hyosamin in einigen Antibiotika sind eine Reihe synthetischer Methoden zur Darstellung von Desoxyaminocycliten entwickelt worden, wodurch heute von 42 theoretisch möglichen Desoxy-inosaminen ⁸⁴⁻⁶⁾, von den 84 Desoxy-inosadiamin-Isomeren neben Desoxystreptamin^{5,7)} weitere ^{86,8-10)} als solche oder in Form von Derivaten dargestellt worden sind.

Demgegenüber ist in der Reihe der Didesoxy-inosamine bisher nur das durch Curtius-Abbau von (–)-Dihydroshikimisäure (**1**) und alkalische Verseifung des intermediären Urethans **2** erhaltene (1*R*)-5*c*-Amino-cyclohexantriol-(1*r*,2*c*,3*r*) (**3**) beschrie-



- ¹⁾ III. Mittel.: F. W. Lichtenthaler und P. Emig, Tetrahedron Letters [London] **1967**, 577.
- ²⁾ Auf Grund der insgesamt 43 theoretisch möglichen Didesoxy-inosamine wird zweckmäßig eine Unterteilung in *ortho*-(1.2-), *meta*-(1.3-) und *para*-(1.4-)Didesoxy-Verbindungen vorgenommen.
- ³⁾ H. O. L. Fischer und G. Dangschat, Helv. chim. Acta **17**, 1200 (1934).
- ⁴⁾ M. Nakajima, A. Hasegawa und F. W. Lichtenthaler, Liebigs Ann. Chem. **680**, 21 (1964).
- ⁵⁾ M. Nakajima, A. Hasegawa und N. Kurihara, Liebigs Ann. Chem. **689**, 235 (1965).
- ⁶⁾ T. Suami und K. Yabe, Bull. chem. Soc. Japan **39**, 1931 (1966).
- ⁷⁾ T. Suami, S. Ogawa und H. Sano, Tetrahedron Letters [London] **1967**, 2671.
- ⁸⁾ F. A. Kuehl jr., R. L. Peck, C. E. Hoffhine jr. und F. Folkers, J. Amer. chem. Soc. **70**, 2325 (1948).
- ⁹⁾ M. Nakajima, A. Hasegawa und T. Kurokawa, Liebigs Ann. Chem. **689**, 229 (1965).
- ¹⁰⁾ H. H. Baer und R. J. Yu, Tetrahedron Letters [London] **1967**, 807.

ben³⁾. Vorliegende Arbeit berichtet über die Synthese eines *m*-Didesoxy-inosamins der Konfiguration **4** sowie über die eingehende Konformationsanalyse der Verbindungen **2–4** durch NMR-Spektroskopie.

Nomenklatur: Die Kennzeichnung der Konfiguration bei Desoxy-inosaminen kann nach der für Inosite üblichen, auf acht Präfixe fundierten Notation¹¹⁾ erfolgen. Da jedoch ein Didesoxy-inosamin von insgesamt vier Inosaminen abgeleitet werden kann — z. B. Verbindung **3** von *epi*-(2)-, *rac*-(5)-, *muco*-(2)- und *allo*-(1)-Inosamin — erscheint es zur Vermeidung weiterer einschränkender Regeln sinnvoll, den Terminus Didesoxy-inosamin nur als generelle Bezeichnung für Aminocyclohexantriole zu verwenden. Die Bruchzahl-Notation^{12,13)}, für Cyclohexan-Verbindungen mit drei bis sechs *gleichen* Substituenten (z. B. OH-Gruppen) überaus einfach, wird bei Verschiedenartigkeit der Reste unübersichtlich. Wir ziehen daher zur Konfigurationsbezeichnung von „Didesoxy-inosaminen“ die *r.c.t.*-Notation¹⁴⁾ vor, da sie auch auf die bisher nur mit Trivialnamen bezeichneten Konduramine¹⁵⁾ ohne Schwierigkeiten anwendbar ist. Der mit *r* zu versehende Bezugssubstituent ist jeweils der mit der niedrigsten Stellungsziffer¹⁶⁾, *c* und *t* in Verbindung mit der Stellungsziffer geben die *cis*- bzw. *trans*-Stellung der weiteren ringständigen Substituenten an. Die absolute Konfiguration optischer Antipoden wird durch (*R*)- bzw. (*S*)-Spezifikation¹⁷⁾ des asymmetrischen C-Atoms mit niedrigster Stellungsziffer gekennzeichnet.

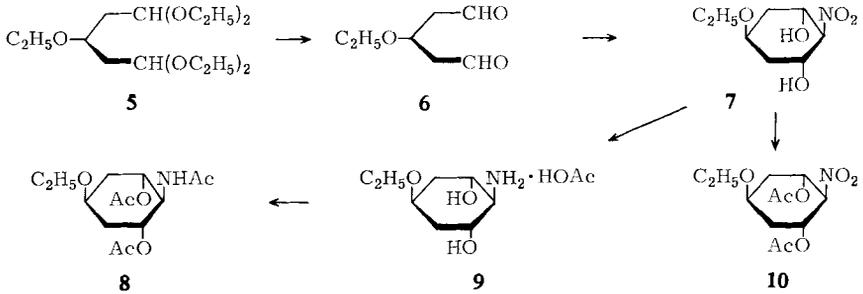
1. Darstellung von *m*-Didesoxy-inosaminen

Eine überaus einfache Synthesemöglichkeit ergibt sich in der Hydrierung geeignet substituierter Aromaten wie 5-Nitro-pyrogallol, 5-Nitro-hydroxyhydrochinon und Nitrophenol — als solche oder als Trimethyläther bekannt —, jedoch schien uns diese Methode auf Grund der zu erwartenden, nur schwierig trennbaren Isomeren-Gemische wenig erfolgversprechend. Sterisch leichter verfolgbare Methoden bestehen in zweifacher Enthydroxylierung von Inosaminen — in Analogie zu Inositen durch zweifache Bromierung und anschließende Enthaloxylierung durchführbar — andererseits in der Nitromethan-Cyclisierung¹⁸⁾ hydroxy-substituierter 1,5-Dialdehyde mit nachfolgender Hydrierung.

Nitromethan-Cyclisierung von β -Äthoxy-glutarialdehyd (**6**), aus dem Tetraäthylacetal **5** durch saure Hydrolyse zugänglich¹⁹⁾, lieferte ein Nitrodiol-Gemisch, aus dem

- 11) H. G. Fletcher jr., L. Anderson und H. A. Lardy, J. org. Chemistry **16**, 1238 (1951); S. J. Angyal und C. G. McDonald, J. chem. Soc. [London] **1952**, 686.
- 12) R. Lespieau, Bull. Soc. chim. France **13**, 105 (1895); L. Maquenne, „Les Sucres et leur Principeaux Derivés“, Gauthier Villars, Paris 1900; G. E. McCasland, „A New General System for the Naming of Stereoisomers“, Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, 1953.
- 13) G. E. McCasland, Advances Carbohydrate Chem. **20**, 11 (1965).
- 14) Rules for IUPAC Notation for Organic Compounds, S. 75; London 1961; Beilsteins Handbuch, 3. Erg.-Werk, Bd. 5/1, S. XXXV.
- 15) M. Nakajima, A. Hasegawa und N. Kurihara, Chem. Ber. **95**, 2708 (1962).
- 16) Definite Rules for Nomenclature of Organic Chemistry („IUPAC 1957 Rules“, J. Amer. chem. Soc. **82**, 5546 (1960); Beilsteins Handbuch, 3. Erg.-Werk, Bd. 5/1, S. XXXVIIff.
- 17) R. S. Cahn und C. K. Ingold, J. chem. Soc. [London] **1951**, 612; R. S. Cahn, C. K. Ingold und V. Prelog, Experientia [Basel] **1**, 119 (1957); Angew. Chem. **78**, 413 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. **4**, 385 (1966).
- 18) F. W. Lichtenthaler, Angew. Chem. **76**, 84 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. **3**, 211 (1964).
- 19) L. A. Yanovskaya und V. F. Kucherov, Ber. Akad. Wiss. UdSSR **1964**, 2097, C. A. **62**, 7628 (1965).

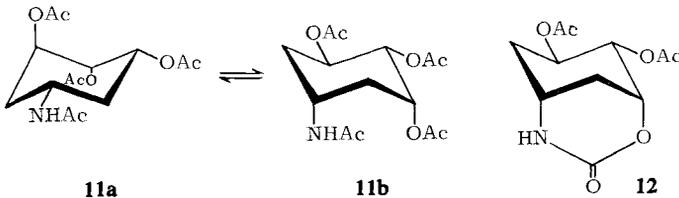
sich durch Äther-Extraktion ein einheitliches Isomeres, 4c-Nitro-1*r*-äthoxy-cyclohexandiol-(3*t*.5*t*) (7), vom Schmp. 155°²⁰⁾ in 29proz. Ausbeute isolieren läßt. Acetylierung von 7 unter sauren Bedingungen ergab ein kristallines Diacetat (10), katalytische Hydrierung führte zum entsprechenden Amin, das als Hydroacetat (9) und Triacetat (8) charakterisiert wurde.



2. Konformationsanalyse

Konfiguration sowie Konformation der beiden *m*-Didesoxy-inosamine ergab sich aus der eingehenden, durch Spinentkopplung gestützten Analyse der 100-MHz-Spektren im Falle der Acetate 8 und 10–12.

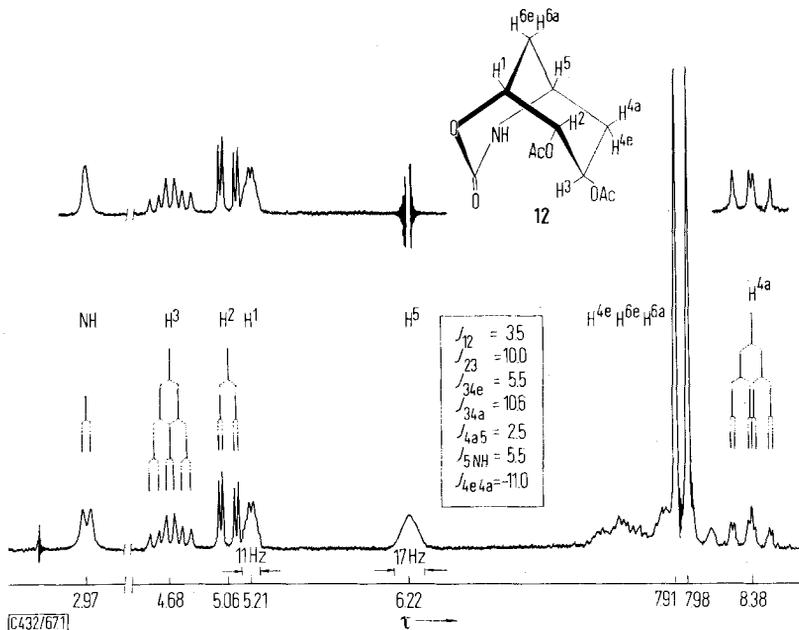
Das aus Shikimisäure erhaltene³⁾ Didesoxy-inosamin-tetraacetat (11) besitzt zwei axiale und zwei äquatoriale Substituenten, so daß a priori nicht zwischen den beiden möglichen Konformationen 11a und 11b unterschieden werden kann.



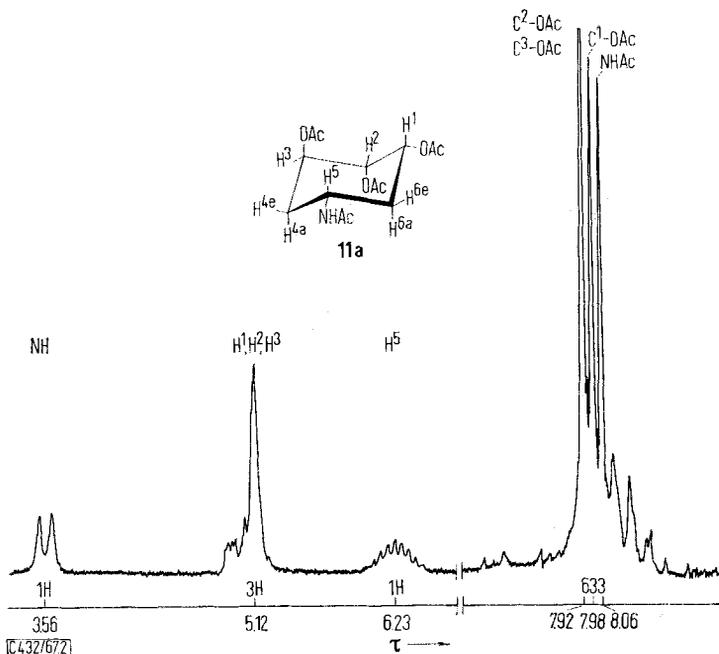
In 12, dem Diacetat des bei Curtius-Abbau von 1 primär entstehenden cyclischen Urethans 2, ist jedoch eine dieser Konformationen durch den 1,3-Oxazinan-Ring fixiert. Dies läßt sich u. a. aus der für die Ringprotonen des Diacetats 12 erhaltenen Multipllett-Aufspaltung (vgl. Abbild. 1) ableiten.

Analoge Multipllett-Aufspaltungen der Ring-CH sollten nun auch für das Tetraacetat 11 erhalten werden, sofern es in der 12 entsprechenden Konformation (11b) vorliegt. Wie Abbild. 2 zeigt, ist der Aufspaltungsmodus jedoch ein völlig anderer: H⁵ ergibt bei 6.23 τ ein Nonett mit einer — im Vergleich zu H⁵ in 12 — großen Bandenbreite von 36 Hz, wie es für ein axial orientiertes X-Proton eines A₂B₂XY-Systems mit zwei großen (aa), einer mittleren (H⁵-NH) und zwei kleinen (ee) Kopplungen zu erwarten ist, während H¹, H² und H³ als ein bei 5.12 τ zentriertes 3H-Multipllett erscheinen. Somit liegt das Tetraacetat 11 eindeutig in der Konformation vor, in der die

²⁰⁾ L. A. Yanovskaya und V. F. Kucherov¹⁹⁾, die 6 unter praktisch gleichen Bedingungen mit Nitromethan kondensierten, erhielten in 57proz. Ausbeute ein Produkt vom Schmp. 103–105°, dessen Konfiguration nicht angegeben wurde.



Abbild. 1. 100-MHz-Spektrum in $CDCl_3$ von Di-O-acetyl-8-oxo-7-oxa-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonandiol-(2.3) (**12**) mit Spinentkopplung (Ausschnitt)



Abbild. 2. 100-MHz-Spektrum in $CDCl_3$ von Tri-O-acetyl-5c-acetamino-cyclohexantriol (1r, 2c, 3f) (**11**)

Acetamino-Gruppe äquatorial orientiert ist. Die Signallagen der Acetyl-Resonanzen in **11** indizieren auf Grund der von der sterischen Orientierung abhängigen Absorptionsbereiche¹⁾ neben einer äquatorialen Acetoxy-(7.98 τ) und Acetamino-Gruppe (8.06 τ) zwei axiale Acetoxy-Gruppen, wobei die Signallagen letzterer (7.92 τ) erwartungsgemäß den für Hexa- und Pentaacetyl-cyclite abgeleiteten axialen Bereich überschreiten¹⁾.

Für das Nitromethan-Cyclisierungsprodukt von β -Äthoxy-glutarialdehyd (**6**) müssen sechs Konfigurationen in Betracht gezogen werden. Im Hinblick auf analoge Cyclisierungen mit aliphatischen 1.5-Dialdehyden²¹⁾ ist jedoch die bevorzugte Bildung des Isomeren zu erwarten, in dem die beiden Hydroxyl-Gruppen sowie die Nitro-Gruppe äquatoriale Orientierung besitzen. Die Bestätigung dieser Annahme sowie die überraschende axiale Stellung der Äthoxy-Gruppe ergab sich eindeutig aus den 100-MHz-Spektren der Acetate **8** und **10** (Abbild. 3).

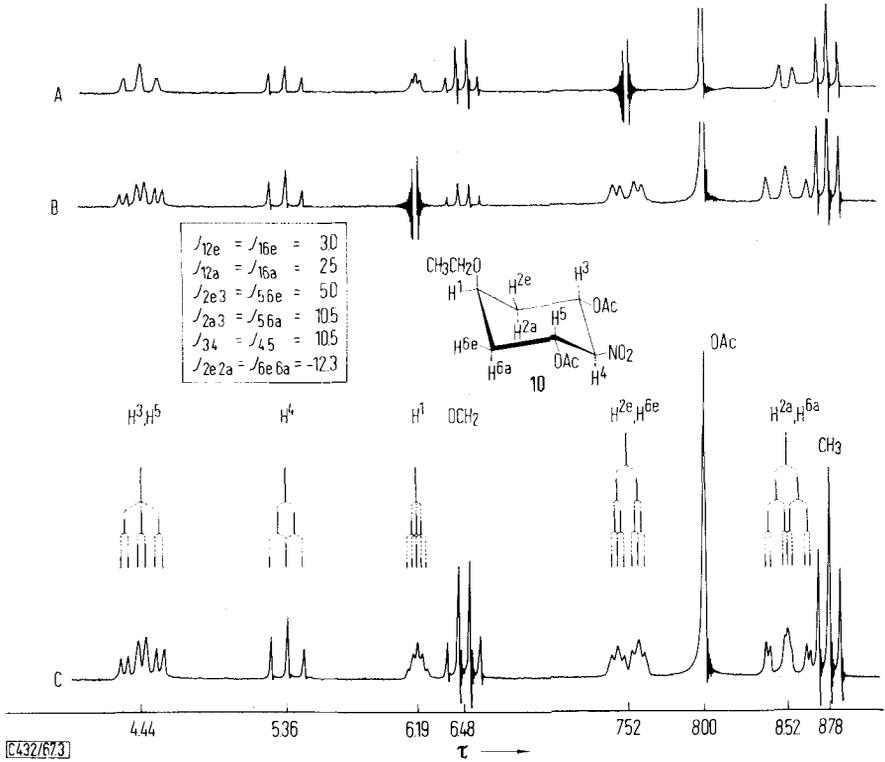
Die Konfiguration an C-3, C-4 und C-5 läßt sich bereits an Hand der Acetyl-Resonanzen bestimmen. Beide Verbindungen ergeben ein 6H-Signal für die Acetoxy-Gruppen, wodurch deren sterische Identität und auf Grund der Signallage¹⁾ (7.98 in **8**, 8.00 τ in **10**) die jeweils äquatoriale Orientierung erwiesen ist. In **8** (Abbild. 4) wird ferner noch ein 3H-Signal bei 8.10 τ erhalten, das Vorliegen einer äquatorialen Acetamino-Gruppe indizierend. Diese Zuordnungen werden gestützt durch den Aufspaltungsmodus bzw. die Größe der Kopplungskonstanten in den für die Ringprotonen H³, H⁴ und H⁵ erhaltenen Multipletts. Nur bei jeweils axialer Orientierung lassen sich die erhaltenen Daten interpretieren: ein 1:1:2:2:1:1-Sextett mit großer ($J_{aa} = 10.5$ bzw. 11.5 Hz) und kleiner Kopplung ($J_{ae} = 5.0$ bzw. 4.5 Hz) für H³ und H⁵, sowie für H⁴ ein 1:2:1-Triplett mit $J_{aa} = 10.5$ Hz im Falle von **10** (Abbild. 3) bzw. ein 1:3:3:1-Quartett infolge zusätzlicher NH-Kopplung in **8** (Abbild. 4). Einen weiteren Beweis liefert die Spinentkopplung, die bei Eliminierung der H^{2e}-, H^{6e}-Kopplung (Abbild. 3, A) das H³, H⁵-Sextett zu einem 1:2:1-Triplett vereinfacht.

Die sterische Orientierung der Äthoxy-Gruppe an C-1 läßt sich aus dem H¹-Multiplett ableiten. H¹ kann hierbei als das X-Proton eines A₂B₂X-Systems aufgefaßt werden, wobei bei äquatorialer Orientierung von X infolge $J_{AX} > J_{BX}$ ein Nonett mit den relativen Bandenintensitäten 1:2:1:2:4:2:1:2:1 zu erwarten ist, bei äquatorialer Stellung dagegen infolge annähernd gleicher Kopplungskonstanten ($J_{AX} \approx J_{BX}$) ein dem A₄X-Typ nahekommendes 1:4:6:4:1-Multiplett²²⁾. Wie aus Abbild. 3, C, und 4 ersichtlich, wird für den X-Teil das A₂B₂X-Spektrum bei 6.19 bzw. 6.21 τ ein Quintett mit kleiner (ae bzw. ee) Kopplung erhalten. Damit ist H¹ äquatorial, die Äthoxygruppe axial orientiert. Diese Folgerungen werden weiter gestützt durch die Kopplungsverhältnisse im A- und B-Teil sowie durch Spinentkopplung (Abbild. 3, B).

Aus sterischen Gründen ist es überraschend, daß die Äthoxy-Gruppe im Cyclisierungsschritt (**6** \rightarrow **7**) die axiale Stellung einnimmt. Andererseits wurde aber **7** nur in

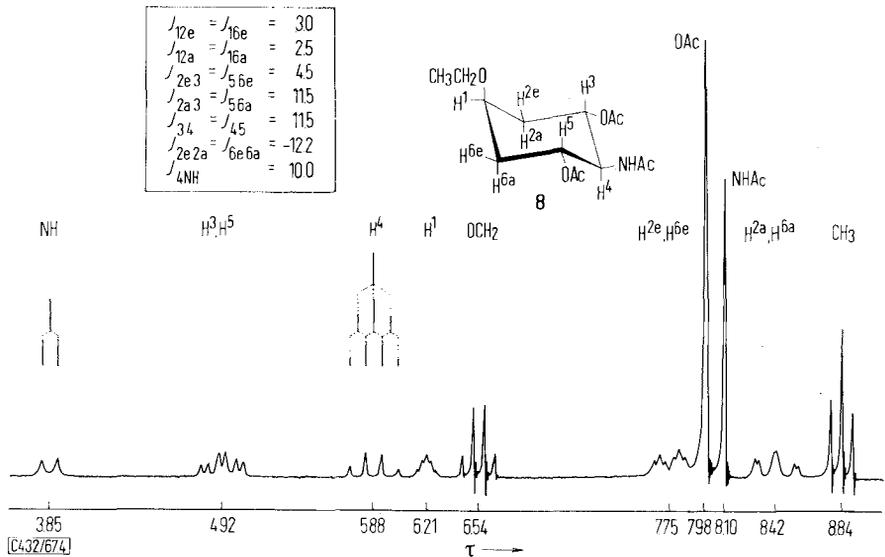
²¹⁾ F. W. Lichtenhaler, Chem. Ber. **96**, 945 (1963); Angew. Chem. **75**, 93 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. **1**, 662 (1962); F. W. Lichtenhaler, H. Leinert und U. Scheidegger, Chem. Ber., im Druck.

²²⁾ Vgl. H. Suhr, „Anwendungen der Kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie“, S. 356, Springer Verlag, Berlin 1965.



[C432/673]

Abbild. 3. 100-MHz-Spektrum in $CDCl_3$ von Di-O-acetyl-4c-nitro-1r-äthoxy-cyclohexandiol-(3r.5r) (10) mit Spinntkopplung (A und B)



[C432/674]

Abbild. 4. 100-MHz-Spektrum in $CDCl_3$ von Di-O-acetyl-4c-acetamino-1r-äthoxy-cyclohexandiol-(3r.5r) (8)

29proz. Ausbeute isoliert, so daß die restlichen 70% — in der nicht kristallisierenden Mutterlauge — beträchtliche Mengen des thermodynamisch begünstigteren all-äquatorialen Produktes enthalten dürften.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit, Herrn Dr. U. Scheidegger (Varian AG, Zürich) für die Aufnahme der 100-MHz-Spektren.

Beschreibung der Versuche

Allgemeines: Die Schmelzpunkte wurden auf einem elektrisch beheizten Bock-Monoskop bestimmt und sind nicht korrigiert. Zur Aufnahme der NMR-Spektren diente ein Varian HA-100-Gerät unter Verwendung von Tetramethylsilan als innerem Standard.

4c-Nitro-1r-äthoxy-cyclohexandiol-(3t.5t) (7): 10.0 g (35.4 mMol) β -Äthoxy-glutaraldehyd-tetraäthylacetal (5) wurden in einem Gemisch von 10 ccm 10proz. wäbr. Salzsäure und 40 ccm Dioxan durch kurzes Erhitzen auf 60° hydrolysiert und die abgekühlte Lösung mit gesätt. Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Nach Zugabe von 10 ccm Nitromethan und 2 g Kaliumcarbonat in 60 ccm Wasser wurde einige Min. auf 70° erwärmt, nach Erkalten mit Äther extrahiert (24 Std.), die ätherische Phase mit Mg_2SO_4 getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der verbleibende gelbliche Sirup kristallisierte nach Anreiben mit Cyclohexan. Es wurde abgesaugt und aus Essigester umkristallisiert: 2.10 g (29%) farblose Nadeln vom Schmp. 155°²⁰.

$C_8H_{15}NO_5$ (205.2) Ber. C 46.82 H 7.37 N 6.83 Gef. C 46.65 H 7.66 N 6.78

Di-O-acetyl-4c-nitro-1r-äthoxy-cyclohexandiol-(3t.5t) (10): 0.30 g 7 wurden in 8 ccm Acetanhydrid, die 2 Tropfen konz. Schwefelsäure enthielten, unter Kühlung gelöst und nach 2stdg. Rühren bei Raumtemperatur in Eiswasser eingegossen. Der Niederschlag kristallisierte aus Äthanol: 350 mg (83%) lange Nadeln vom Schmp. 112—113°.

$C_{12}H_{19}NO_7$ (289.3) Ber. C 49.82 H 6.62 N 4.84 Gef. C 50.20 H 6.93 N 4.88

NMR ($CDCl_3$): s. Abbild. 3, A—C.

4c-Amino-1r-äthoxy-cyclohexandiol-(3t.5t)-hydroacetat (9): Zu einer vorhydrierten Suspension von 1.0 g PtO_2 in 20 ccm Methanol wurde eine Lösung von 1.6 g 7 in 100 ccm 1proz. methanolischer Essigsäure gegeben und die Hydrierung fortgesetzt. Nach 20 Std. wurde der Katalysator abgetrennt und i. Vak. zu einem Sirup eingedampft, der bei Anreiben mit 5 ccm Essigester/Cyclohexan (1:1) kristallisierte. Aus Essigester/Äthanol (5:1) kamen 1.50 g (69%) feine Kristalle vom Schmp. 148°.

$C_8H_{17}NO_3 \cdot CH_3CO_2H \cdot 1/2$ Cyclohexan (277.4) Ber. C 56.30 H 9.81 N 5.05
Gef. C 56.47 H 10.06 N 4.98

Di-O-acetyl-4c-acetamino-1r-äthoxy-cyclohexandiol-(3t.5t) (8): Eine Lösung von 1.0 g 9 in 10 ccm Acetanhydrid/Pyridin wurde 24 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen und sodann in Eiswasser eingerührt. Zweimalige Extraktion mit jeweils 50 ccm Chloroform mit nachfolgendem Waschen der organischen Phasen mit n H_2SO_4 , 5proz. $NaHCO_3$ -Lösung und Wasser ergab nach Eindampfen zur Trockne einen festen Rückstand, der aus Essigester umkristallisiert wurde: 1.03 g (92%) feine Nadeln vom Schmp. 176—177°.

$C_{14}H_{23}NO_6$ (301.3) Ber. C 55.80 H 7.69 N 4.56 Gef. C 55.89 H 7.67 N 4.64

NMR ($CDCl_3$): s. Abbild. 4.

8-Oxo-7-oxa-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonandiol-(2.3) (**2**): Ausgehend von 5.0 g *Shikimisäure* (**1**) wurden nach der Vorschrift von *Fischer* und *Dangschat*³⁾ in vier Stufen 3.80 g (68%) **2** als Monohydrat vom Schmp. 202–203° (Lit.³⁾: 200–202° erhalten.

Di-O-acetyl-8-oxo-7-oxa-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonandiol-(2.3) (**12**): Acetylierung von **2** lieferte **12** in 71 proz. Ausb.; Schmp. 230–232° (Zers.) (Lit.³⁾: 234°).

(1R)-Tri-O-acetyl-5c-acetamino-cyclohexantriol-(1r.2c.3t) (**11**): Alkalische Spaltung des cyclischen Urethans **2** und anschließende Acetylierung ergab **11** in 74 proz. Ausb.; Schmp. 150–151°; $[\alpha]_D^{20}$: -32.0° ($c = 0.6$ in Chlf.); $[\alpha]_D^{20}$: -10.3° ($c = 1.0$ in Methanol). Lit.¹¹⁾: Schmp. 150°; $[\alpha]_D^{20}$: -10.2° ($c = 0.1$ in Methanol).

[432/67]