

Synthese von Polyhydroxycycloheptanen^{1)*)}

Ingolf Dyong* und Rainer Bonn

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster (Westf.),
D-4400 Münster, Orléans-Ring 23

Eingegangen am 14. September 1972

Die theoretischen Voraussetzungen für den erfolgreichen Ringschluß einer Hexodialdose mit Nitromethan werden diskutiert, und die Nitromethansynthese von 2,3:4,5-Di-*O*-benzyliden-*L*-manno-hexodialdose (**4**) zum Gemisch isomerer 3,4:5,6-Di-*O*-benzyliden-1-nitro-1-desoxycycloheptite (**6**) wird beschrieben. Die Struktur von **6** wird durch spektroskopische Untersuchungen und Derivatbildungen zu **7–9** bewiesen. Die vier theoretisch möglichen 1-Amino-1-desoxycycloheptit-hydrochloride **10** werden durch Ionenaustausch-Chromatographie getrennt und drei der Isomeren kristallin erhalten. Durch stereochemische Betrachtungen und durch Anwendung der Potentialfunktion von *Kitaigorodsky* wird versucht, zwei der Isomeren **10** in ihrer Konfiguration zuzuordnen.

Synthesis of Polyhydroxycycloheptanes^{1)*)}

The theoretical prerequisites for the successful ring closure of a hexodialdose with nitromethane are discussed. The reaction of 2,3:4,5-di-*O*-benzylidene-*L*-manno-hexodialdose (**4**) with nitromethane leading to the mixture of isomeric 3,4:5,6-di-*O*-benzylidene-1-nitro-1-desoxycycloheptitols (**6**) is described. The structure of **6** is proved by spectroscopical investigations and by formation of the derivatives **7–9**. The four theoretically possible 1-amino-1-desoxycycloheptitol hydrochlorides **10** are separated by ion exchange chromatography. Three of the isomers are isolated in crystalline form. An attempt is made to assign configurations to two of the isomers **10** by stereochemical considerations and applying of *Kitaigorodsky*'s potential function.

Die „Cyclite“ (fünf- und sechsgliedrige alicyclische Polyalkohole) sind eine Substanzklasse, die seit langem unter präparativen, stereochemischen, biologischen und biochemischen Gesichtspunkten untersucht worden ist. Dagegen sind die Polyhydroxycycloheptane so gut wie unbekannt. Lediglich von *Grewe*²⁾ stammt ein Trihydroxycycloheptanon noch unbekannter Struktur, das man als Cyclose³⁾ bezeichnen und damit als bisher einzigen Vertreter bedingt in Beziehung setzen kann zu den Polyhydroxycycloheptanen.

*¹⁾ Von R. Bonn auszugsweise vorgetragen in der Slovakischen Akademie der Wissenschaften, Bratislava, August 1972.

¹⁾ Vorläufige Mitteil.: I. Dyong und R. Bonn, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 1485.

²⁾ R. Grewe, A. Bokranz und H. W. Herberg, *Chem. Ber.* **88**, 1357 (1955).

³⁾ Th. Posternak, „The Cyclitols“, Hermann, Holden Day, Inc., Paris, San Francisco 1965.

In den vergangenen Jahren sind von verschiedenen in- und ausländischen Arbeitskreisen Synthesen von Polyhydroxycycloheptanen begonnen worden⁴⁾, aber in der Literatur sind keine Ergebnisse hierüber erschienen.

Wir selbst haben versucht, nach verschiedenen Verfahren einen Zugang zu den Polyhydroxycycloheptanen zu finden, aber nach *Ziegler*⁵⁾ stößt die Synthese von Carbocyclen vom Siebenring an generell auf zusätzliche Schwierigkeiten, und über den Einfluß von OH-Substituenten auf verschiedene Ringschluß-Verfahren ist bisher wenig bekannt. Da man mit der Empfindlichkeit von Polyhydroxyalkan-Derivaten gegenüber energischen Reaktionsbedingungen rechnen muß, ist also die Zahl möglicher Cyclisierungsreaktionen stark eingeschränkt. Außerdem schien es erforderlich, eine Reihe struktureller und sterischer Forderungen an die Ausgangsverbindungen zu stellen (Wahrscheinlichkeits- und Spannungsfaktoren):

a) Acyclische Kohlenhydrat-Derivate mit reaktiven Endgruppen sollen eine maximale Zahl von Hydroxylsubstituenten mit bekannter Konfiguration tragen.

b) Jeweils vicinale OH-Gruppen sollen durch Acetalisierung so verbrückt sein, daß die gegenseitigen Abstände reaktiver Endgruppen gegenüber der „Zick-zack“- oder „bent“-Konformation unverbrückter acyclischer Kohlenhydrat-Derivate erheblich verringert sind⁶⁾. Hierdurch sollte die Bildung von Polymeren zugunsten cyclischer Produkte zurückgedrängt werden. Diese Überbrückung enthält außerdem einen zweiten Wahrscheinlichkeitsfaktor für die Begünstigung von Ringschlußreaktionen, das „Prinzip der starren Gruppen“⁷⁾. Durch Acetalisierung beispielsweise von O(2), O(3) und O(4), O(5) einer Hexodialdose wird die Rotation um die C(2)–C(3)- sowie die C(4)–C(5)-Bindungen aufgehoben. Rotationen um die C(3)–C(4)-Bindung sind nur soweit möglich, bis sich die Reaktionszentren treffen. Mit diesem „rigid group principle“⁸⁾ erklärt auch *Baker* die leichte Bildung mittlerer bis großer Ringe ohne Anwendung des Verdünnungsprinzips.

c) Sofern der Ringschluß eines acyclischen Kohlenhydrat-Derivates mit der Bildung neuer Chiralitätszentren verbunden ist, sollte das Ausgangsprodukt ein Symmetrieelement besitzen, das die Zahl der theoretisch möglichen Diastereomeren reduziert.

4) Persönl. Mitteil. der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

5) *K. Ziegler* in *Methoden der organ. Chemie* (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. II/4, S. 731, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1955.

6) Über neueste Untersuchungen zur Konformation von Alditen:

^{6a)} *G. A. Jeffrey* und *H. S. Kim*, *Carbohydr. Res.* **14**, 207 (1970). — ^{6b)} *S. J. Angyal*, *R. Le Fur* und *D. Gagnaire*, ebenda **23**, 121 (1972). — Vgl. ^{6c)} *P. L. Durette* und *D. Horton*, *Advan. Carbohydr. Chem. Biochem.* **26**, 49 (1971).

7) *W. Baker*, *J. F. E. McOmie*, *W. Ollis*, *B. Gilbert*, *T. Zealley* und *A. S. El-Navany*, *J. Chem. Soc.* **1951**, 200; **1952**, 1442, 3163.

8) Unseres Wissens sind bis heute in drei Fällen Siebenring-Derivate durch Nitromethan-Cyclisierung dargestellt worden: Methyl-5,7-*O*-äthyliden-3-nitro-3-desoxy- α -D-glycero-D-manno-heptoseptanosid durch ^{8a)} *G. Baschang*, *Liebigs Ann. Chem.* **663**, 167 (1963), sowie das entsprechende 5,7-*O*-Benzyliden-Derivat durch ^{8b)} *M. L. Wolfrom*, *U. G. Nayak* und *T. Radford*, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **58**, 1848 (1967), und ein 2-Nitro-4,5;6,7-dibenzocycloheptadien-1,3-diol durch ^{8c)} *F. W. Lichtenthaler* und *A. El-Scherbiny*, *Chem. Ber.* **101**, 1799 (1968). Wahrscheinlich liegt allen Synthesen ohne Hinweis hierauf eine erfolgreiche Anwendung des *Baker*-Prinzips zugrunde.

d) Spannungen, die eine Näherung der Reaktionszentren erschweren und die beim Ringschluß auftreten können (transannulare Abstoßungen und Torsionswechselwirkungen als Folge ungenügender Staffelung vicinaler Substituenten) sollen möglichst vermieden werden.

Unter diesen Gesichtspunkten haben wir uns im wesentlichen auf drei Ringschlußmethoden konzentriert, die nur relativ milde Bedingungen erfordern. — Über Versuche, ein *galacto-* oder *allo-*konfiguriertes 3,4,5,6-Tetra-*O*-acetyl-2,7-dideoxy-octarsäure-dichlorid nach *Blomquist*^{9,10} oder das 4-*O*-Benzyl-7-desoxy-2,3:5,6-di-*O*-isopropyliden-D-*glycero*-D-*gulo*-octarsäure-dinitril nach *Thorpe-Ziegler*^{5) zu cyclisieren, wurde bereits früher berichtet. Diese Substrate sind aus verschiedenen Gründen nicht geeignet für den Ringschluß zu einem Polyhydroxycycloheptan-Derivat^{11–13).}}

Cyclisierung von 2,3:4,5-Di-*O*-benzyliden-*L*-manno-hexodialdose (4) mit Nitromethan^{14, 15)}

Obwohl *Lichtenthaler*¹⁵⁾ darauf hingewiesen hat, daß die Cyclisierung einfacher aliphatischer 1,6-Dialdehyde mit Nitromethan noch nicht verifiziert worden ist und obwohl Versuche zur Nitromethan-Cyclisierung von „1,6-Zucker-dialdehyden“ offenbar nicht zur Bildung von substituierten siebengliedrigen Carbocyclen führten^{15a)} haben wir Versuche unternommen, eine Hexodialdose mit Nitromethan zu cyclisieren.

Systematische Vergleiche zwischen berechneten¹⁶⁾ und an Dreiding-Modellen gemessenen Abständen derjenigen pseudoaxialen H-Atome, die in den S-, TS-, W- und TW-Konformationen des Cycloheptans bei Tetraederwinkeln von 109.5° zu transannularen Wechselwirkungen führen, ergaben eine vollständige Übereinstimmung zwischen berechneten und gemessenen Abständen. Diese Übereinstimmung hat uns veranlaßt, Messungen an Dreiding-Modellen durchzuführen, bei denen für gesättigte Siebenringssysteme ein C—C—C-Winkel von 118° vorgegeben ist.

Bei Cycloheptiten aus 2,3:4,5-Di-*O*-alkylidenhexodialdosen und Nitromethan sind im Vergleich zum Cycloheptan nur beim siebengliedrigen Carbocyclus aus D- bzw. *L*-manno-Hexodialdose [für den eine Twistwannen-Konformation (TW₁₊ bzw. TW₁₋¹⁷⁾) zu erwarten ist] transannulare Wechselwirkungen zwischen den pseudoaxialen H(2)/H(4)- und H(5)/H(7)-Atomen zu erwarten, wobei die Abstände mit

⁹⁾ A. T. *Blomquist* und R. D. *Spencer*, J. Am. Chem. Soc. **69**, 472 (1947); **70**, 30 (1948).

¹⁰⁾ A. T. *Blomquist*, R. D. *Spencer* und R. W. *Holley*, J. Am. Chem. Soc. **70**, 34 (1948).

¹¹⁾ I. *Dyong* und W. von der *Heydt*, Liebigs Ann. Chem. **735**, 138 (1970).

¹²⁾ I. *Dyong* und U. *Wittkötter*, Chem. Ber. **104**, 2090 (1971).

¹³⁾ I. *Dyong* und U. *Wittkötter*, Chem. Ber. **104**, 2806 (1971).

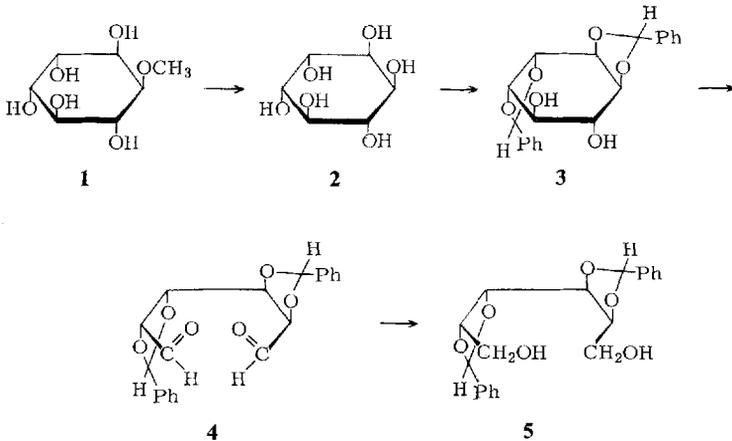
¹⁴⁾ J. M. *Großheintz* und H. O. L. *Fischer*, J. Am. Chem. Soc. **70**, 1479 (1948).

¹⁵⁾ Das Verfahren wurde später insbesondere von *Lichtenthaler* und *Baer* stark ausgebaut und hat zu vielfältigen erfolgreichen Synthesen u.a. auf dem Inosit-Gebiet geführt: vgl. ^{15a)} F. W. *Lichtenthaler* in W. *Foerst*, Neuere Methoden der präparat. organ. Chemie, Bd. IV, S. 140, Verlag Chemie, Weinheim 1968. — ^{15b)} F. W. *Lichtenthaler*, Fortschr. Chem. Forsch. **14**, 556 (1970). — ^{15c)} H. H. *Baer*, Advan. Carbohydr. Chem. Biochem. **24**, 67 (1969).

¹⁶⁾ J. B. *Hendrickson*, J. Am. Chem. Soc. **83**, 4537 (1961).

¹⁷⁾ Zur Nomenklatur: K. von *Bredow*, H. *Friebolin* und S. *Kabuss*, Conformational Analysis (Org. Chem. Vol. 21), S. 51, Academic Press, London 1971.

2,7 Å genau denen beim Cycloheptan entsprechen. Eine 2,3:4,5-Di-*O*-alkyliden-*D*- oder -*L*-manno-hexodialdose sollte also die günstigsten Voraussetzungen für eine Cyclisierung mit Nitromethan besitzen. Ein gut zugängliches Ausgangsprodukt ist die 2,3:4,5-Di-*O*-benzyliden-*L*-manno-hexodialdose (**4**), die nach bekanntem Verfahren¹⁸⁾ aus Quebrachit (**1**), dem Monomethyläther des (–)-Inosits (**2**), nach Entmethylierung mit Jodwasserstoff, Benzalierung zu **3** und anschließender Glykolsplaltung mit Bleitetraacetat in Benzol erhalten wird.



4 erfüllt alle strukturellen und sterischen Anforderungen, die eingangs gestellt wurden: je zwei vicinale OH-Gruppen bekannter Konfiguration sind durch Acetalisierung überbrückt. Hierdurch wird der Abstand zwischen C(1) und C(6) gegenüber der „Zick-zack“-Konformation der unverbrückten *manno*-Hexodialdose um ca. 24% reduziert, und es ist nur noch Rotation um die C(3)–C(4)-Bindung möglich¹⁹⁾.

Bei der Nitromethan-Cyclisierung einer Hexodialdose entstehen drei neue Chiralitätszentren, es sind also theoretisch acht Konfigurationsisomere zu erwarten. Da in **6** eine zweizählige Symmetrieachse vorliegt, reduziert sich die Zahl der möglichen Isomeren **6** auf vier.

Um völlig zu sichern, daß in **4** eine 2,3:4,5-Verbrückung vorliegt, wurde es mit NaBH₄ zum entsprechenden Mannit-Derivat **5**¹⁸⁾ reduziert und dieses massenspektrometrisch untersucht. **5** fragmentiert nach dem gleichen Mechanismus wie der von *Haskins*²⁰⁾ dargestellte und von *Chizhov*²¹⁾ untersuchte 2,3:4,5-Di-*O*-benzylidengalactit. Dagegen zeigen 2,4:3,5-Di-*O*-benzyliden-*D*-mannit²²⁾ und -*D*-glucit²³⁾ ein Fragmentierungsschema, das charakteristisch ist für 1,3,6,8-Tetraoxabicyclo[4.4.0]-

¹⁸⁾ E. A. Shneour und C. F. Ballou, J. Am. Chem. Soc. **80**, 3960 (1958).

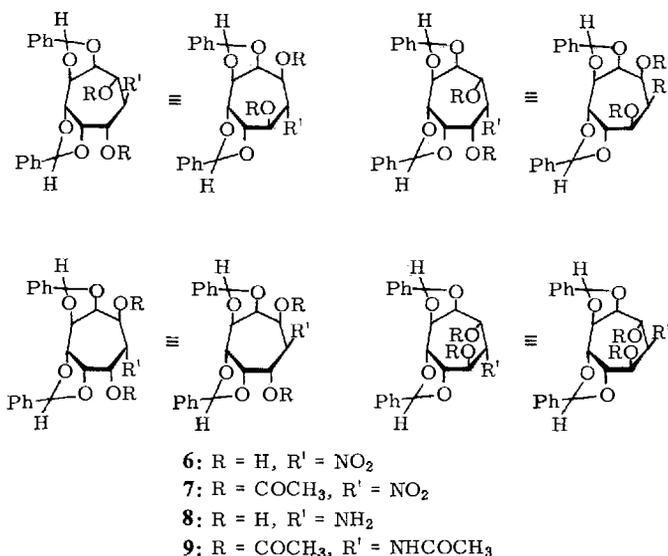
¹⁹⁾ Es ist bewiesen, daß Mannit bzw. sein Hexa-*O*-acetyl-Derivat in der gestreckten „Zick-zack“-Konformation vorliegen, da bei *manno*-Konfiguration keine 1,3-Wechselwirkungen ekliptisch orientierter Substituenten auftreten^{6a, b)}.

²⁰⁾ W. T. Haskins, R. M. Hann und C. S. Hudson, J. Am. Chem. Soc. **64**, 136, 137 (1947).

²¹⁾ O. S. Chizhov, L. S. Golovkina und N. S. Wulfson, Carbohyd. Res. **6**, 138, 143 (1968).

²²⁾ W. T. Haskins, R. M. Hann und C. S. Hudson, J. Am. Chem. Soc. **65**, 1429 (1943).

²³⁾ W. N. Haworth, H. Gregory und L. F. Wiggins, J. Chem. Soc. **1946**, 488.



decan-Derivate („h-rupture“²¹⁾. Im NMR-Spektrum (in CDCl₃) von **5** findet man zwei Benzylidenprotonen-Signale bei τ 3.95 und 4.23, die im Bereich der α C-Signale liegen²⁴⁾, während 2,4:3,5-Di-O-benzyliden-D-mannit nur ein Signal bei τ 4.10 liefert²⁵⁾, das also im Signalbereich der Benzylidenprotonen von β T-Acetalen auftritt. Damit ist bewiesen, daß in **4** eine 2,3:4,5-Verbrückung (α C α C) vorliegt, so daß die wichtigste Voraussetzung für eine Nitromethan-Cyclisierung gegeben ist.

Bringt man die 2,3:4,5-Di-O-benzyliden-L-manno-hexodialdose (**4**) in Dioxan/Äthanol mit Nitromethan/Natriummethylat bei Raumtemperatur zur Reaktion, dann erhält man nach 3–4 h und nach Ansäuern mit 1N HCl oder Amberlite IR 120 (H⁺) ein farbloses amorphes Gemisch diastereomerer 3,4:5,6-Di-O-benzyliden-1-nitro-1-desoxycycloheptite **6** (Ausb. ca. 90%). Die Reaktion läßt sich IR- und NMR-spektroskopisch gut verfolgen. Nach 2.5 h treten die Carbonylbande von **4** bei 1730 cm⁻¹ und das Signal der Aldehydprotonen bei τ -0.07 nicht mehr auf. Stattdessen nimmt die Intensität eines Hydroxylprotonen-Signals bei τ 6.32 mit steigender Reaktionszeit zu. Auf Grund der spektroskopischen und elementaranalytischen Daten kann mit Sicherheit die Bildung von Zwischen- bzw. Nebenprodukten ausgeschlossen werden.

Im Massenspektrum von **6** findet man als Fragment mit der höchsten Massenzahl neben (M+1) den Molekülpeak m/e 415, d.h. auch Di- und Oligomerisierungen sind mit Sicherheit auszuschließen. Die Diastereomeren **6** reagieren mit Pyridin/Acetanhydrid zum Gemisch der 2,7-Di-O-acetyl-Derivate **7** und lassen sich mit neutralem Raney-Nickel bei 3 atü H₂ in hoher Ausbeute zu den 1-Amino-1-desoxycycloheptiten **8** reduzieren. Im IR-Spektrum treten die NO₂-Banden bei 1380 und

²⁴⁾ Zur Symbolisierung cyclischer Acetale: S. A. Barker und E. J. Bourne, J. Chem. Soc. 1952, 905.

²⁵⁾ Vgl. N. Baggett, K. W. Buck, A. B. Foster, M. H. Randall und J. M. Webber, J. Chem. Soc. 1965, 3394.

1560 cm^{-1} nicht mehr auf. Stattdessen findet man eine breite OH/NH-Valenzschwingungsbande bei 3350–3500 cm^{-1} . Durch Acetylierung von **8** erhält man die 1-Acetamino-2,7-di-O-acetyl-Derivate **9** (IR: Acetyl-CO bei 1750 und Amid-CO bei 1660 und 1540 cm^{-1}).

Alle Diastereomeren **6–9** wurden als analysenreine, aber amorphe Gemische erhalten. Umfangreiche Untersuchungen zur schichtchromatographischen Trennung in zahlreichen Laufmittelgemischen verliefen jedoch ausnahmslos negativ. Diese Resultate haben insofern zu einer zusätzlichen Komplikation geführt, da es erforderlich wurde, aus den Aminocycloheptiten **8** die Benzylidenreste abzuspalten. Die Reaktion verlief zwar ohne Schwierigkeiten und fast quantitativ, aber damit wurde die Möglichkeit aufgegeben, mit voraussagbaren Konformationen zu arbeiten und hierdurch evtl. durch NMR-spektroskopische Messungen die Konfigurationen der einzelnen Diastereomeren zu ermitteln.

Nach Abspaltung der Benzylidenreste aus **8** mit HCl gelang es, alle theoretisch möglichen 1-Amino-2,3,4,5,6,7-hexahydroxycycloheptan-hydrochloride **10** durch Ionenaustausch-Chromatographie an einem analytischen Aminosäureanalysator mit einem Natriumcitrat-Puffer vollständig zu trennen (Abb.).

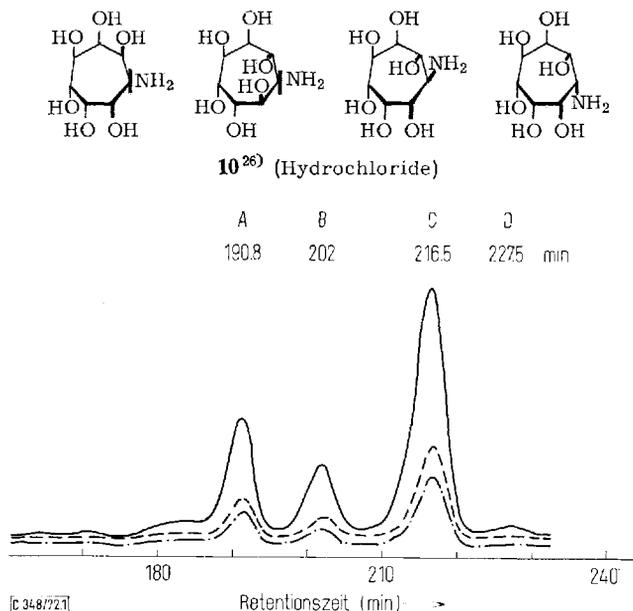


Abb. Analytische Trennung der 1-Amino-1-desoxycycloheptit-hydrochloride **10** an Austauschharz UR 30 (0.2 N Natriumcitratpuffer, pH 4.25)

Die Abb. zeigt eine analytische Trennung der Isomeren **10** und die Tab. eine typische Isomerenverteilung in Abhängigkeit von der Reaktionszeit bei der Nitromethan-Cyclisierung.

²⁶⁾ Die Substituentenbindungen an den neugebildeten Chiralitätszentren sind stark ausgezogen.

Tab. Isomerenverteilung bei der Nitromethan-Cyclisierung von **4**
(nach Überführung der Reaktionsprodukte **6** in **10**)

Reaktionszeit (h)	Mengenverhältnis der 1-Amino-2,3,4,5,6,7-hexahydroxycycloheptane (%) ²⁷⁾			
	10 A	10 B	10 C	10 D
2.5	24.3	10.9	63.6	1.2
3.5 ²⁸⁾	29.1	15.6	54.8	0.5
15.0	34.3	19.6	45.4	0.7
40.0	36.5	15.7	46.0	1.8

Um die analytischen Trennungen auf präparative Maßstäbe zu übertragen, mußte mit einem anderen Austauschharz und einem flüchtigen Puffer (0.5_M Pyridin in Essigsäure, pH 5.0) gearbeitet werden. Unter diesen Bedingungen wird die Elutionsfolge der Isomeren **10** in A, D, C, B vertauscht. Nach einer max. möglichen Belegung der Säule mit 400 mg der Isomeren **10** wurden **10 A** – **C** als isomerenreine Produkte erhalten²⁹⁾, die als kristalline Hydrochloride gewonnen werden konnten.

100-MHz-spektroskopische Untersuchungen an **10 A** – **C** in D₂O lieferten zwar gut aufgelöste gemittelte Spektren, aber Konfigurationszuordnungen waren wegen der unbekanntenen Konformationen nicht möglich. Obwohl es sehr unwahrscheinlich ist, daß die Diastereomeren **10** wegen der siebenfachen Substitution schon bei Raumtemperatur „konformativ eingefroren“ sein könnten, haben wir diese Frage an **10 C** überprüft: die NMR-Spektren sind zwischen 25 und 95° praktisch identisch.

Es wurde daher versucht, aufgrund der sterischen Verhältnisse eine näherungsweise Konfigurationszuordnung für einige der Isomeren **10** zu treffen. Bei der Nitromethan-Cyclisierung von **4** besteht nur unter starken Einschränkungen die Möglichkeit, die bevorzugte Bildung bestimmter Epimerer im Sinne der *Cram*schen Regel vorauszusagen³⁰⁾. Bezüglich dieser Vorbehalte sei auf die Überlegungen von *Baer* verwiesen^{15c)}. Der Einwand bezüglich des Primärangriffs des Nucleophils^{15c)} ist zwar hinfällig, da es aus Symmetriegründen belanglos ist, an welcher Aldehydgruppe von **4** die Primäraddition des Nitromethan-Anions erfolgt, aber weitere Aussagen sind wegen des unbekanntenen Torsionswinkels H(3)/H(4) in **4** zu hypothetisch.

Theoretisch entstehen bei der Nitromethan-Cyclisierung von **4** drei *aci*-Nitrosalze **11**–**13**, die wegen der 3,4:5,6-Verbrückung durch pseudoäquatoriale Dioxolanringe eine starre Twistwannen-Konformation (TW₁–) besitzen.

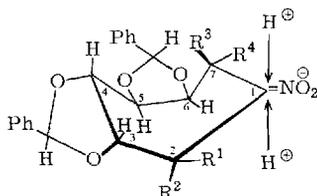
²⁷⁾ Die Bezifferung der Diastereomeren **10** mit A–D entspricht ihrer Elutionsfolge bei den analytischen Trennungen (s. Abb.). Sie bedeutet keine Konfigurationszuordnung.

²⁸⁾ Die Werte nach 3.5 h entstammen einer unabhängigen Synthese. Sie sollen die Reproduzierbarkeit des Verfahrens demonstrieren.

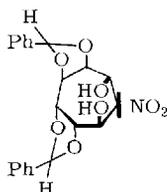
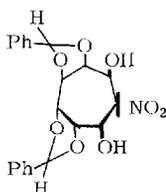
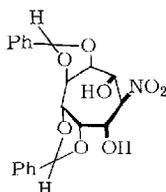
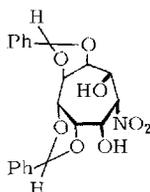
²⁹⁾ Die Reinheit wurde am analytischen Aminosäureanalysator überprüft. Die Retentionszeiten der reinen Isomeren sind identisch mit denen des analytisch getrennten Gemisches **10 A**–**D**.

³⁰⁾ *E. L. Eliel*, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, S. 83, Verlag Chemie, Weinheim 1966.

Werden die *aci*-Nitrosalze angesäuert, so ergeben **11** und **12** die Nitrodesoxycycloheptite **14** und **15**. Dagegen kann **13** die zwei Isomeren **16** und **17** liefern.



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
11	OH	H	H	OH
12	H	OH	OH	H
13	OH	H	OH	H
	H	OH	H	OH

**14****15****16****17**

Wegen der starren Konformation von **11**–**13** darf man für den sterischen Verlauf beim Ansäuern einen Mechanismus annehmen, den *Lichtenthaler*³¹⁾ für die Acidifizierung von *aci*-Nitrosalzen aus 1,5-Dialdehyden sichergestellt hat, d.h. das Proton greift axial an und führt zu pseudoäquatorialer Orientierung der Nitrogruppe. In modifizierter Form ist auch bei einigen der Konfigurationsisomeren **10** eine näherungsweise Zuordnung möglich. Danach sollte der axiale Angriff eines Protons von derjenigen Seite stärker behindert sein, die in α, α' -Stellung zum *aci*-Nitrorest axiale Substituenten mit der größeren Raumerfüllung trägt³²⁾. Das thermodynamisch stabilste *aci*-Nitrosalz sollte **11** mit pseudoäquatorialen OH-Gruppen an C(2) und C(7) sein. Der Protonenangriff auf C(1) wird von beiden Seiten durch ein α - und β' -pseudoaxiales Proton relativ wenig behindert. Wahrscheinlich führt daher **11** bzw. die Nitroverbindung **14** zum Hauptprodukt **10 C**. Während bei **11** und **12** (zwei pseudoaxiale OH-Gruppen) die Behinderung der Protonenanlagerung unabhängig von der Angriffsrichtung und ohne Einfluß auf die Bildung der entsprechenden Nitroverbindungen ist, trägt das *aci*-Nitrosalz **13** in α, α' -Stellung je eine pseudoaxiale und -äquatoriale OH-Gruppe. Aus **13** müssen beim Acidifizieren also zwei Nitrocycloheptit-Derivate (**16** und **17**) mit verschiedener Konfiguration an C(1) entstehen, und in diesem Fall sollte das Bildungsverhältnis von der mehr oder weniger starken Behinderung in Abhängigkeit von der Angriffsseite bestimmt sein. Bei $R^1 = R^3 = OH$ wird der Angriff eines Protons von „unten“ nur durch α - und β' -ständige pseudoaxiale H-Atome behindert. Die Protonierung von dieser Seite sollte gegenüber dem

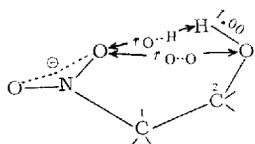
³¹⁾ F. W. Lichtenthaler, H. Leinert und U. Scheidegger, Chem. Ber. **101**, 1819 (1968); vgl. 1, c. 15c).

³²⁾ Bei den siebengliedrigen TW_1 -*aci*-Nitrosalzen **11**–**13** müssen außerdem mögliche sterische Hinderungen durch pseudoaxiale β, β' -ständige Substituenten berücksichtigt werden.

Angriff von „oben“ (pseudoaxiale α -OH-Gruppe) begünstigt sein und zur Amino-Verbindung **10 A** (entsprechend der Nitro-Verbindung **16**) führen. Analoge Überlegungen gelten für **13** mit $R^2=R^4=OH$.

Stabilitätsunterschiede der diastereomeren *aci*-Nitrosalze können neben sterischen Einflüssen auf zwei weitere Effekte zurückgeführt werden: auf intramolekulare H-Brückenbindungen und auf transannulare Wechselwirkungen. H-Brücken sind nur zwischen den pseudoäquatorialen OH-Substituenten und den *aci*-Nitrogruppen in **11** (von zwei Seiten) und **13** möglich, nicht dagegen in **12** mit zwei pseudoaxialen OH-Gruppen³³⁾:

<i>aci</i> -Nitrosalz	Abstände (Å)	
	$r_{O \cdots H}$	$r_{O \cdots O}$
11	1.5	2.4
12	2.9	3.5
13	1.5	2.4



Dies deutet darauf, daß das *aci*-Nitrosalz **12** das thermodynamisch instabilste Isomere ist und nur in geringer Konzentration auftritt³⁴⁾. Da vom Modell her die H-Brücken in **11** und **13** etwa gleich stark sind, wurde untersucht, in welchem Ausmaß transannulare Wechselwirkungen die thermodynamische Stabilität der Isomeren beeinflussen. Mit Hilfe der Potentialfunktion von *Kitaigorodsky*³⁵⁾, die bei der Berechnung der Energieunterschiede verschiedener sechsgliedriger Konformerer erfolgreich angewendet worden ist³⁶⁾, wurde der Einfluß möglicher Wechselwirkungen in **11** und **13** abgeschätzt. Die Abstände $r_{i,j}$ aller interessierenden Atompaare in **11** und **13** wurden an Dreiding-Modellen gemessen und die jeweiligen Wechselwirkungsenergien berechnet (s. exp. Teil). Durch Summation erhält man die relativen Energieinhalte E der einzelnen Isomeren und einen Energieunterschied ΔE von 0.27 kcal/mol zugunsten von **11**. Dieser Wert ist zwar gering, wenn man berücksichtigt, daß die Stabilisierung durch innermolekulare H-Brücken 3–5-kcal/mol beträgt^{37,38)}, aber es sprechen beide Effekte dafür, daß **11** gegenüber **13** bevorzugt sein sollte.

³³⁾ Nach *V. S. R. Rao* in: *C. M. Venkatachalam* und *G. N. Ramachandran*, *Conformation of Biopolymers*, S. 83, Academic Press, London, New York 1967, beträgt der van der Waals-Abstand für $O \cdots H$ 2.7 Å. Nach *L. P. Kuhn*, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 2492 (1952); **76**, 4323 (1954), können in cyclischen Verbindungen nur dann intramolekulare H-Brücken auftreten, wenn $r_{O \cdots O} < 3.3$ Å.

³⁴⁾ Vgl. jedoch l. c.³¹⁾.

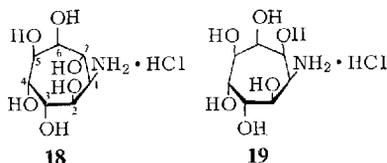
³⁵⁾ *A. J. Kitaigorodsky*, *Tetrahedron* **14**, 230 (1961).

³⁶⁾ *V. S. R. Rao*, *P. R. Sundarajan*, *C. Ramakrishnan* und *G. N. Ramachandran* in l. c.³³⁾.

³⁷⁾ *G. C. Pimentel* und *A. L. McClellan*, *The Hydrogen Bond*, S. 206–225, W. H. Freeman, London 1960.

³⁸⁾ *L. Pauling*, *Die Natur der chemischen Bindung*, 3. Aufl., S. 418–495, Verlag Chemie, Weinheim 1962.

Vergleicht man alle Überlegungen und Einschränkungen bei den Versuchen, Zusammenhänge zu finden zwischen den 1-Amino-1-desoxy-2,3,4,5,6,7-hexahydroxycycloheptanen **10 A** – **D** und ihren Konfigurationen, so scheinen uns folgende Zuordnungen erlaubt: bei **10 C** (Hauptprodukt) handelt es sich wahrscheinlich um das 1-Amino-1,2,5,6/3,4,7- (**18**)³⁹ und bei **10 A** um das 1-Amino-1,2,5,6,7/3,4-cycloheptanhexol-hydrochlorid (**19**). Weitere Zuordnungen sind aufgrund der bisherigen Ergebnisse nicht genügend fundiert.



Herrn Dipl.-Chem. *G. Müller* danken wir für die Zusammenarbeit bei den Trennungen an den Aminosäureanalysatoren und Herrn Prof. Dr. *G. Lehmann*, Institut für Physikalische Chemie der Universität Münster, für wertvolle Diskussionen. Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* sind wir für finanzielle Mittel sehr zu Dank verpflichtet. Der *Plantation Division, US Rubber Co.*, New York, N.Y., USA, sei für die Überlassung größerer Mengen Quebrachit gedankt.

Experimenteller Teil

Die IR-Spektren wurden mit dem Spektrophotometer 157 (Perkin-Elmer) aufgenommen und mit Polystyrolbanden geeicht. Die NMR-Spektren wurden mit den Geräten A 56/60 und HA 100 (Varian) in CDCl_3 oder D_2O und die Massenspektren mit dem Spektrometer SM-1-B (Varian-MAT) angefertigt (170° , 70 eV). Die Schmelzpunkte (Kofler Heizmikroskop) sind unkorrigiert. Die Trennungen an Ionenaustauschern wurden mit den Aminosäureanalysatoren Beckman-Spinco 120 (analytisch) bzw. Beckman-Unichrom 4231 (analytisch und präparativ) durchgeführt. Als Kationenaustauscher wurden die Harze AA 15 bzw. U 30 und 150 A verwendet. Die quantitativen Auswertungen erfolgten nach der H-hW-Methode. Reproduzierbarkeit und Apparatekonstanten wurden durch Standard-Untersuchungen mit Glucosamin- und Galactosamin-hydrochlorid (1:1) überprüft. Die analytischen bzw. präparativen Trennungen wurden mit 0.5–3.0 mg bzw. 100–400 mg durchgeführt.

2,3:4,5-Di-O-benzyliden-L-manno-hexodialdose (**4**): Darstellung aus Quebrachit (**1**) nach *Shneour* und *Ballou*¹⁸. **1** ist ein stark verunreinigtes industrielles Produkt⁴⁰, von dem 500 g in 4–5 Liter Wasser gelöst werden. Nach Reinigung mit Aktivkohle wird eingedampft und die heiße konz. Lösung mit Äthanol versetzt. Farblose Kristalle beim Abkühlen. Ausb. ca. 300 g, Schmp. 192° , $[\alpha]_D^{25}$: -82° ($c = 1.59$, H_2O). Nach Entmethylierung mit 47proz. HJ wird (–)-Inosit (**2**) (Ausb. 99%, Schmp. $237\text{--}240^\circ$, Lit.¹⁸: $235\text{--}237^\circ$) wie üblich zum 1,2:3,4-Di-O-benzyliden-(–)-inosit (**3**) umgesetzt und dieser mit Bleitetraacetat in Benzol zu **4** oxidiert. Ausb. 87%, Schmp. $89\text{--}112^\circ$, $[\alpha]_D^{25}$: $+144^\circ$ ($c = 0.90$, CHCl_3) (Lit.¹⁸): 106 bis 108° , Sintern ab 104° . $[\alpha]_D^{25}$: $+142^\circ$.

3,4:5,6-Di-O-benzyliden-1-nitro-1-desoxycycloheptite (**6**): 4.8 g (13.6 mmol) **4** in 15 ml absol. Dioxan und 25 ml absol. Äthanol werden mit 850 mg (14.4 mmol) Nitromethan versetzt. Die eiskalte Lösung wird innerhalb 30 min unter Rühren mit 20 ml (20 mmol) 1 N $\text{NaOCH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ versetzt. Dabei färbt sich die Lösung tief dunkelrot. Nach verschie-

³⁹) Identisch mit 1-Amino-2,5,6/1,3,4,7-cycloheptanhexol-hydrochlorid.

⁴⁰) Bezogen von der Plantation Division, US Rubber Co., New York, N.Y.

denen Reaktionszeiten (vgl. Tab., S. 950) wird mit 1 N HCl/CH₃OH oder Amberlite IR 120 (H⁺) angesäuert. Die jetzt schwach gelbe Lösung wird i. Vak. bei 40° zur Trockne gebracht, der Rückstand in Chloroform gelöst, die Lösung mehrmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Nach Zugabe von wenig Äther werden die Diastereomeren **6** mit Petroläther gefällt. Farbloses amorphes Produkt. Ausb. 5.0 g (89% nach 3–4 h Reaktionszeit). — IR (KBr): 3450 (OH), 1560 und 1380 cm⁻¹ (NO₂). — NMR (60 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): τ 2.5 (s, 10 arom. H), 4.17 (s, 2-Benzyliden-H), 5.07–5.80 (m, 2-H bis 7-H) und 6.32 (s, 2 Hydroxyl-H).

C₂₁H₂₁NO₈ (415.5) Ber. C 60.72 H 5.10 N 3.37

Gef. C 61.08 H 4.94 N 2.96 Mol.-Masse 415 (massenspektrometr.)

2,7-Di-O-acetyl-3,4:5,6-di-O-benzyliden-1-nitro-1-desoxycycloheptite (7): 100 mg **6** in 4 ml Pyridin/Acetanhydrid (2:1) werden nach 16 h bei Raumtemp. in Eiswasser gegeben. Die Lösung wird mit Chloroform ausgeschüttelt und die organische Phase mehrmals mit 1 N HCl, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser behandelt. Nach dem Trocknen werden die Reaktionsprodukte aus der eingeengten Lösung mit Äther/Petroläther ausgefällt. Ausb. 40 mg (33%). — IR (KBr): 1785 (CH₃CO), 1640 und 1380 cm⁻¹ (NO₂). — NMR (60 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): τ 7.83 und 8.13 (2 s, 6 Acetyl-H). — Massenspektrum, *m/e* (relat. Intensität, Zuordnungen): 542 (0.8, M + CH₃CO⁴¹⁾, 499 (0.6, M⁺).

C₂₅H₂₅NO₁₀ (499.5) Ber. C 60.11 H 5.05 N 2.80 Gef. C 60.22 H 5.13 N 2.98

1-Amino-3,4:5,6-di-O-benzyliden-1-desoxycycloheptite (8): 4 g **6** werden in 150 ml 80proz. Äthanol nach Zugabe von 2 Spatelspitzen neutralem Raney-Nickel (Degussa) in einer Parr-Apparatur bei Raumtemp. und 3 atü H₂ hydriert. Nach 4 h wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat zur Trockne gebracht. Die Reaktionsprodukte fallen aus Chloroform/Petroläther als farbloser amorpher Niederschlag. Ausb. 3.1 g (83.5%). — IR (KBr): 3500–3350 (OH, NH) und 1600 cm⁻¹. — NMR (60 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): τ 8.4–9.0 (m, 2 Amino-H).

C₂₁H₂₃NO₆ (385.4) Ber. C 65.44 H 6.02 N 3.63

Gef. C 65.52 H 6.21 N 3.71 Mol.-Masse 385 (massenspektrometr.)

1-Acetamino-2,7-di-O-acetyl-3,4:5,6-di-O-benzyliden-1-desoxycycloheptite (9): 270 mg **8** werden acetyliert und aufgearbeitet, wie bei **7** beschrieben. Farbloses amorphes Produkt. Ausb. 250 mg (70%). — IR (KBr): 3400–3300, 3070 (Amid-NH), 1750 (CH₃CO), 1660 und 1540 cm⁻¹ (Amid-CO).

C₂₇H₂₉NO₉ (511.5) Ber. C 63.39 H 5.71 N 2.74

Gef. C 63.51 H 6.04 N 2.61 Mol.-Masse 511 (massenspektrometr.)

1-Amino-1-desoxycycloheptit-hydrochloride (10): 1 g **8** wird in 100 ml 1 N HCl 1 h auf 100° erhitzt. Dann wird vorsichtig i. Vak. eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst, mit Aktivkohle gereinigt und die Lösung wieder zur Trockne gebracht. Aus wenig 1 N HCl fällt mit Äthanol ein farbloses amorphes Produkt. Ausb. 600 mg (94%).

[C₇H₁₆NO₆]Cl (245.7) Ber. C 34.22 H 6.55 N 5.70 Gef. C 34.10 H 6.70 N 5.34

Analytische Trennung der Diastereomeren 10 durch Ionenaustausch-Chromatographie: 1 mg Hydrolysat **10** wird in der thermostatisierten Säule eines analytischen Aminosäureanalysators an U 30 (Beckman) bei 57 ± 0.5° mit einem Natriumcitrat-Puffer (0.2 N, pH 4.25) getrennt. Füllhöhe der Säule 55 cm, Durchmesser 0.9 cm, Pufferdurchfluß 68 ml/h, Ninhydrindurchfluß 34 ml/h. Retentionszeiten in min (Peak): 190.8 (A), 202.0 (B), 216.5 (C) und 227.5 (D).

⁴¹⁾ Nach N. K. Kochetkov und O. S. Chizhov, Advan. Carbohyd. Chem. **21**, 39 (1966), sind (M + 43)-Fragmente charakteristisch für Massenspektren von Polyacetaten.

Präparative Trennung der Diastereomeren 10 durch Ionenaustausch-Chromatographie: 400 mg gereinigtes Hydrolysat **10** werden an der thermostatisierten Säule eines präparativen Aminosäureanalysators an 150 Å (Beckman) bei $57 \pm 0.5^\circ$ mit einem flüchtigen Puffer (0.5 M Pyridin in Essigsäure, pH 5.0) getrennt. Füllhöhe der Säule 140 cm, Durchmesser 1.9 cm, Pufferdurchfluß 150 ml/h, Fraktionenwechsel 2 min. Fraktionen, in denen sich zwei Isomere überschneiden, werden verworfen und reine Fraktionen **10 A–C** jeweils vereinigt. Sie werden i. Vak. bei Raumtemp. eingedampft und die Rückstände getrocknet, bis letzte Spuren Pyridin entfernt sind. Drei der Isomeren werden in wenig 0.1 N HCl gelöst und mit absol. Äthanol zur Kristallisation gebracht.

10 A: Ausb. 9.3 mg (2.8%), Schmp. 215° . — NMR (100 MHz, D_2O , DSS_{int}⁴²⁾: τ 5.60 bis 6.38 (m, 6H), 6.49 (dd, 1H).

[C₇H₁₆NO₆]Cl (245.7) Ber. C 34.22 H 6.55 N 5.70 Gef. C 33.87 H 6.89 N 5.24

10 B: Ausb. 36.0 mg (9.0%), Schmp. 158° . — NMR (wie bei **10 A**): τ 5.78–6.23 (m, 6H), 6.30–6.42 (m, 1H).

Gef. C 34.04 H 6.71 N 5.44

10 C: Ausb. 58.8 mg (14.7%), Schmp. 181° . — NMR (wie bei **10 A**): τ 5.82–6.26 (m, 6H), 6.50 (dd, 1H).

Gef. C 34.43 H 6.74 N 5.75

Energieberechnungen nach Kitaigorodsky³⁵⁾

$$V(r_{i,j}) = 3.5 (-0.04/z^6 + 8.6 \cdot 10^3 \cdot e^{-13z})$$

Es bedeuten: $V(r_{i,j})$: Wechselwirkungsenergie zwischen zwei nicht miteinander verbundenen Atomen i und j ; z : $r_{i,j}/r_0$; $r_{i,j}$: Abstand zwischen den Atomen i und j ; r : Gleichgewichtsabstand „isolierter“ Atome ($r_0H-H = 2.66$; $r_0H-O = 3.00$ Å; diese Werte wurden von Rao³³⁾ bestimmt). Berücksichtigt werden die transularen Wechselwirkungen zwischen pseudoaxial (a') oder pseudoäquatorial (e') orientierten Substituenten an C(7) bzw. C(2) und den a' -Substituenten an C(3) und C(4) bzw. C(5) und C(6).

Wechselwirkungen (V_n)	Atompaare	$r_{i,j}$ (Å)
V_1	H (7, a') ··· H (3, a')	3.2
V_2	H (7, a') ··· H (4, a')	2.6
V_3	O (7, e') ··· H (3, a')	4.8
V_4	O (7, e') ··· H (4, a')	4.4
V_5	H (7, e') ··· H (3, a')	4.1
V_6	H (7, e') ··· H (4, a')	3.5
V_7	O (7, a') ··· H (3, a')	2.7
V_8	O (7, a') ··· H (4, a')	1.8

Aus Symmetriegründen setzt sich der relative Energieinhalt E des *aci*-Nitrosalzes **11** aus zwei gleichen und der von **13** aus zwei verschiedenen Energiebeiträgen zusammen:

$$\mathbf{11}: E = 2 \sum_1^4 V(r_{i,j}) = 3.5 (-0.064 + 0.032) = -0.11 \text{ kcal/mol.}$$

$$\mathbf{13}: E = \sum_1^8 V(r_{i,j}) = 3.5 (-0.151 + 0.198) = +0.16 \text{ kcal/mol.}$$

$$E_{\mathbf{11}, \mathbf{13}} = 0.27 \text{ kcal/mol.}$$

⁴²⁾ DSS: 4,4-Dimethyl-4-silapentansulfonsäure, Natriumsalz.