

as-INOSATRIAMINE<sup>1)</sup>

F. W. Lichtenthaler und P. Voss

Institut für Organische Chemie, Technische Hochschule Darmstadt

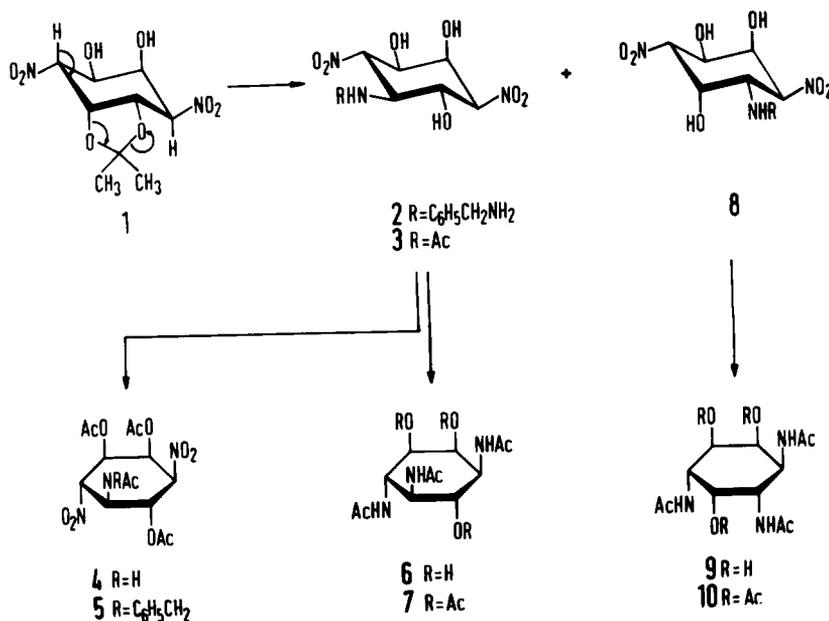
(Received in Germany 28 April 1969; received in UK for publication 12 May 1969)

Auf Grund ihres Vorkommens in einer Reihe von Antibiotika<sup>2)</sup> sind für Inosamine und Inosadamine zahlreiche Synthesemethoden entwickelt worden<sup>3)</sup>, als deren Folge die physikalischen und chemischen Eigenschaften dieser Verbindungen gut untersucht sind. Dagegen liegen über Inosite mit drei Amino-Funktionen – zwei sym-Inosatriamine<sup>4, 5)</sup> und ein vic-Inosatriamin<sup>6)</sup> wurden bislang dargestellt – keine systematischen Untersuchungen vor. Im folgenden berichten wir über einen einfachen Syntheseweg in der Reihe der noch unbekanntes as-Inosatriamine.

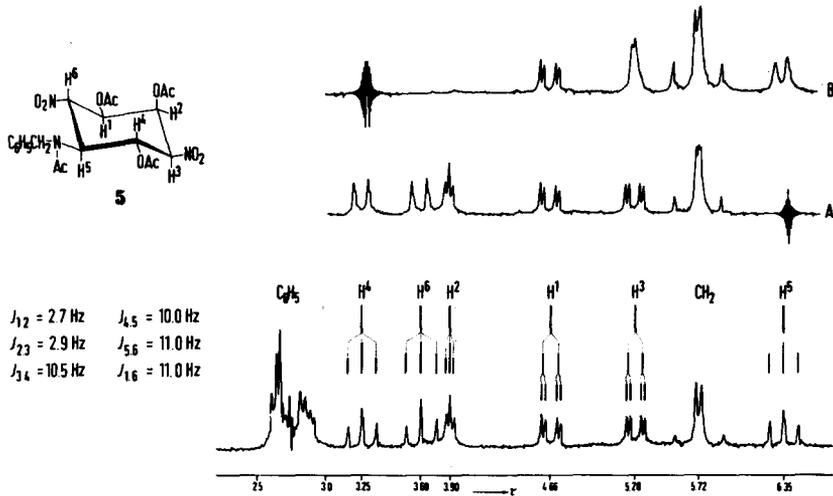
Ketale mit einer  $\beta$ -ständigen Nitro-Gruppe sind gegenüber Alkali labil<sup>7)</sup>, bedingt durch eine im Sinne einer 1.2-Eliminierung verlaufenden Bildung eines Nitroolefins und anschließender Addition eines Hydroxyl-Ions. In Gegenwart von Aminen sind analog (durch Addition des Amins an das intermediäre Nitroolefin) Nitramine zu erwarten. So sollte im 2,3-O-Isopropyliden-1,4-didesoxy-1,4-dinitro-neo-inosit (1)<sup>8)</sup>, der  $\beta$ -ständige Nitro-Gruppen beiderseits der Ketal-Gruppierung besitzt, eine  $\beta$ -Eliminierung bevorzugt an der trans-diaxialen Seite des Dioxolan-Ringes eintreten (Pfeile) und nach Addition des Amins von der äquatorialen Seite ein Produkt mit myo-Konfiguration liefern (2). Eine weniger begünstigte 1.2-Eliminierung aus der a, e-Anordnung würde dagegen unter Erhalt der Konfiguration zu einem neo-Dinitramin (8) führen.

Die experimentellen Befunde bestätigen diese Folgerungen. Umsetzung von 1 mit Benzylamin (5 Moläquiv., 1 Stde., 25°) liefert ein Gemisch zweier Isomerer, das durch fraktionierte Kristallisation aus Chloroform in die Dinitramine mit myo- (2, Blättchen, Schmp. 148-150° (Zers.), 58%) und neo-Konfiguration (8, Nadeln, Schmp. 154-155° (Zers.), 9%) aufgetrennt werden kann. Sterisch einheitlicher verläuft die Reaktion von 1 mit flüssigem Ammoniak (4 Stdn.); nach N-Acetylierung mit Acetanhydrid in Methanol<sup>9)</sup> läßt sich das Dinitramin-N-acetat (3), Schmp. 214-216° (Zers.), mit 69% Ausbeute isolieren.

Bei Behandlung mit Acetanhydrid in Methanol entsteht aus 2 das N-Acetat, Schmp. 227° (Zers.), das, ebenso wie 3, durch BF<sub>3</sub>-katalysierte Acetylierung<sup>10)</sup> in das entsprechende Tetraacetat (4, Schmp. 127° bzw. 5, Schmp. 131°) übergeführt werden kann. Die Ausbeuten liegen jeweils über 80%. Katalytische Hydrierung von 2 oder 3 über 10-proz. Palladium/Tierkohle in Methanol-Eisessig (1:1) liefert glatt *myo*-Inosatriamin-(1, 4, 5), das als Tri-N-acetat (6), Zers. um 300°, und als Hexaacetat (7), Schmp. 325-326°, charakterisiert wurde. Analog ergibt 8 bei Hydrierung und anschließender Acetylierung Hexaacetyl-*neo*-inosatriamin-(1, 3, 4) (9), Zers. um 330°, bzw. dessen Tri-N-acetat 10, Schmp. 330°.

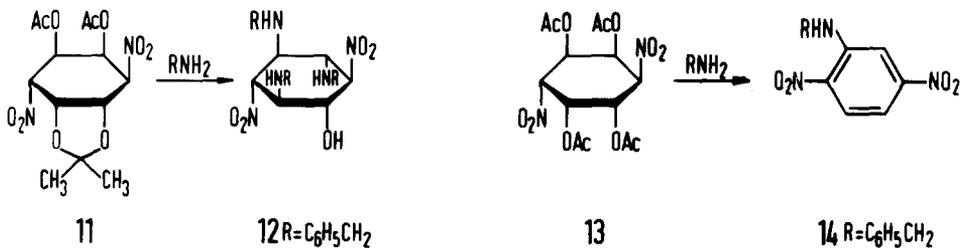


Die *myo*-Konfiguration der Verbindungen 2 – 7 ergibt sich aus NMR-Daten. Im 100 MHz-Spektrum von 5 (Abbild.) sind die Ring-CH-Multipletts gut voneinander getrennt und können nach 1. Ordnung analysiert werden (zur Zuordnung vgl. Abbild.). Des weiteren stehen für die 7 in DMSO-d<sub>6</sub> erhaltenen chemischen Verschiebungen der Acetyl-Resonanzen mit der *myo*-Konfiguration im Einklang<sup>11)</sup>:  $\tau = 7,85$  (a-OAc), 8,10 und 8,13 (2 e-OAc), sowie 8,21, 8,24 und 8,26 (3 e-NHAc). – Die *neo*-Konfiguration der Verbindungen 8 und 9 lässt sich aus dem 100 MHz-Spektrum des Tri-O-acetats von 8, Schmp. 148° (Zers.), ableiten<sup>12)</sup>, sowie der Lage der Acetyl-Resonanzen von 9 in DMSO-d<sub>6</sub>, die neben drei äquatorialen Acetamino-Gruppen ( $\tau = 8,21$ ) das Vorliegen von einer äquatorialen (8,07) und zwei axialen Acetoxy-Gruppen (7,85 indizieren<sup>11)</sup>.



Abbild.: 100 MHz-Spektrum<sup>13)</sup> von 5 in  $\text{CDCl}_3$  und Spinentkopplung (Ausschnitt A bzw. B). Die Acetyl-Resonanzen werden bei  $\tau = 7,72, 7,83, 8,03$  und  $8,18$  erhalten.

In dem durch Acetylierung von (1) entstehenden (84%) Di-O-acetat 11, Schmp.  $145-146^\circ$ , können bei Umsetzung mit Benzylamin drei der C-O-Bindungen durch  $\beta$ -Eliminierung gespalten werden, was entweder zu Aromatisierung (vgl. <sup>8)</sup>) oder zu Bildung von Dinitrotriaminen führen sollte. Aus dem Reaktionsgemisch ließ sich durch Kristallisation aus Äthanol das Dinitroinosatriamin 12 (Nadeln, Schmp.  $140-141^\circ$ ) in 14% Ausbeute isolieren, während das Aromatisierungsprodukt, 2,5-Dinitrophenyl-benzyl-amin (14)<sup>14)</sup>, chromatographisch nicht nachweisbar war. Es entsteht jedoch als Hauptprodukt bei der Umsetzung von Tetra-O-acetyl-1,4-dideoxy-1,4-dinitro-neo-inosit (13)<sup>8)</sup> mit Benzylamin.



Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung dieser Arbeit, der Dr.Karl Merck-Stiftung für die Gewährung eines Stipendiums (an P.V.).

---

- 1) Auf Grund der insgesamt 98 theoretisch möglichen Inosatriamine (16 meso und 46 D,L-Formen) wird zweckmäßig eine Unterteilung in vic-, sym- und as-Inosatriamine vorgenommen, entsprechend einer vicinalen, symmetrischen oder asymmetrischen Anordnung der Amino-Funktionen am Cyclohexan-Ring.
- 2) K.L.Rinehart, Jr., "The Neomycins and Related Antibiotics", John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y., 1964.
- 3) T.Posternak, The Cyclitols, Holden Day Inc., San Francisco, Calif. 1965; für neue Literatur vgl. T.Suami, S.Ogawa, S.Naito und H.Sano, J.org.Chemistry 33, 2831 (1968); A.Hasegawa und H.Z.Sable, *ibid.* 33, 1604 (1968).
- 4) F.W.Lichtenthaler und H.Leinert, Chem.Ber. 99, 903 (1966).
- 5) S.Ogawa, T.Abe, H.Sano, K.Kotera und T.Suami, Bull.chem.Soc.Japan 40, 2405 (1967).
- 6) F.W.Lichtenthaler, P.Voss und N.Majer, Angew.Chem. 81, 221 (1969).
- 7) H.O.L.Fischer und H.H.Baer, Liebigs Ann.Chem. 619, 53 (1958); H.H.Baer und F.Kienzle, *ibid.* 695, 192 (1966).
- 8) F.W.Lichtenthaler und H.O.L.Fischer, J.Amer.chem.Soc. 83, 2005 (1961).
- 9) Im Acetylierungsgemisch lassen sich dünnschichtchromatographisch nur Spuren eines Nebenproduktes - wahrscheinlich (8) mit R=Ac - nachweisen.
- 10) H.H.Baer, F.Kienzle und F.Rajabalee, Canad.J.Chem. 46, 80 (1968).
- 11) vgl. F.W.Lichtenthaler und P.Emig, Carbohydr.Research 7, 121 (1968).
- 12) P.Voss, Dissertation Techn.Hochschule Darmstadt 1969.
- 13) Herrn Dr.U.Scheidegger, Varian AG., Zürich, sind wir für die Aufnahme des 100-MHz-Spektrums zu Dank verpflichtet.
- 14) N.V.SubbaRao und C.V.Ratnam, Proc.Indian Akad.Sci. 47A, 81 (1958); C.A. 52, 18380 (1958).