

FRIEDER W. LICHTENTHALER

Die Konfigurationsermittlung von Aminocyclohexan-polyolen durch Protonenresonanzspektroskopie

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt

(Eingegangen am 21. Februar 1963)

Acetate von Aminocyclohexan-polyolen geben im Protonenresonanzspektrum für die CH_3 -Protonen der Acetylgruppen scharfe Signale, aus deren Intensität und Lage in einfacher Weise die Konfiguration bestimmt werden kann. Die aus den NMR-Spektren von 15 Verbindungen (Tab. I und 2) abgeleiteten Absorptionsbereiche sind: axiale Acetoxygruppen bei 7.78–7.87 τ , äquatoriale bei 7.94–8.02 τ , äquatoriale Acetaminogruppen bei 8.05–8.09 τ . Die Signale axialer Acetaminogruppen, 7.92–7.94 τ , fallen in den Bereich für äquatoriale Acetoxygruppen, sind jedoch trotzdem leicht zu identifizieren.

Kernresonanzspektroskopische Daten sind wiederholt zur Konfigurations- und Konstellationsermittlung von Zuckern^{1–4)} und Cyclohexan-polyolen^{1,5,6)} herangezogen worden. Die Ringprotonen spalten jedoch oft in schwer auflösbare Multipletts auf, so daß zweckmäßigerweise die entsprechenden Acetate verwendet werden, die einerseits in Chloroform gut löslich sind, andererseits im Gebiet um 8 τ scharfe Signale ergeben, deren Lage und Intensität eindeutige Zuordnungen zulassen: äquatoriale Acetoxygruppen im Bereich von 7.95–8.03 τ , axiale bei 7.78–7.88 τ ^{1,3,7)}.

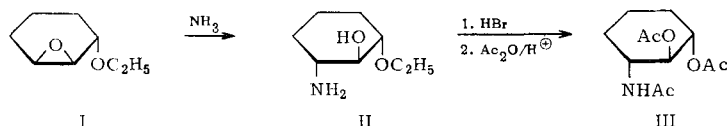
Bei Acetaten von Aminocyclohexan-polyolen sind bisher nur in wenigen Fällen⁷⁾ Konfigurationszuordnungen auf Grund der Aufspaltung und Lage der Acetylprotonen vorgenommen worden. Vorliegende Arbeit zeigt, daß die NMR-Signale von Acetaminogruppen sich in den meisten Fällen nicht denen der Acetoxygruppen überlagern, womit in einfacher Weise eine Konfigurationsermittlung möglich ist.

Aus den in Tab. I aufgeführten sieben Mono- und Dihydroxycyclohexylaminacetaten lassen sich für die einzelnen Protonen folgende chemische Verschiebungen

- 1) R. U. LEMIEUX, R. K. KULLNIG, H. J. BERNSTEIN und W. G. SCHNEIDER, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 6008 [1958]; J. A. POPLE, W. G. SCHNEIDER und H. J. BERNSTEIN, „High Resolution Nuclear Magnetic Resonance“, S. 395ff., Mc-Graw-Hill, New York 1959.
- 2) A. C. RICHARDSON und K. A. McLAUCHLAN, *J. chem. Soc. [London]* **1962**, 2503; L. D. HALL und L. HOUGH, *Proc. chem. Soc. [London]* **1962**, 382.
- 3) W. HOFHEINZ und H. GRISEBACH, *Z. Naturforsch.* **17b**, 355 [1962]; W. HOFHEINZ, H. GRISEBACH und H. FRIEBOLIN, *Tetrahedron [London]* **18**, 1265 [1962].
- 4) P. W. K. WOO, H. W. DION und L. F. JOHNSON, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 1066 [1962]; K. L. RINEHART JR., W. S. CHILTON, M. HICHENS und W. VON PHILLIPSBORN, ebenda **84**, 3216 [1962].
- 5) a) G. E. McCASLAND, S. FURUTA, L. F. JOHNSON und J. N. SHOOLERY, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 2336 [1961]; b) ebenda **83**, 4243 [1961]; c) S. BROWNSTEIN, *Can. J. Chem.* **40**, 870 [1962]; d) H. FINEGOLD und H. KWART, *J. org. Chemistry* **27**, 2361 [1962].
- 6) J. DALY, R. C. DURANT, S. L. FRIESS, G. F. HOLLAND, H. KNY und B. WITKOP, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 5928 [1960]; G. SLOMP und F. A. MACKELLAR, *Tetrahedron Letters [London]* **12**, 521 [1962].
- 7) a) F. W. LICHTENTHALER und H. O. L. FISCHER, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 2005 [1961]; b) F. W. LICHTENTHALER, *Chem. Ber.* **94**, 3071 [1961]; c) ebenda **96**, 845 [1963].

festlegen: Bei niedrigster Feldstärke (3.75—4.06 τ) liegen jeweils die NH-Protonen, die durch Spin-Kopplung mit dem benachbarten Ringproton zu einem 9—10-Hz-Dublett aufspalten. Im Gebiet von 6.5—5 τ werden die Signale für die axialen bzw. äquatorialen Ringprotonen erhalten, die meist jedoch unprofilerte, breite Absorptionen ergeben und somit schwer zuzuordnen sind. Die Signale der Acetoxygruppen fallen in den erwarteten Bereich^{1,3,7)}. Die CH₃-Protonen äquatorialer Acetaminogruppen ergeben scharfe Signale im Bereich von 8.03—8.09 τ und sind somit, da sie mit den Signalen für äquatoriale Acetoxygruppen nicht überlappen, leicht zu identifizieren.

Auf Grund dieser Ergebnisse konnte einem schon früher dargestellten⁸⁾, in seiner Konfiguration jedoch unbekannten 3-Amino-cyclohexandiol-(1.2) die *all-trans*-Konfiguration III zugeordnet werden.



Dieses 3-Amino-cyclohexandiol wird aus 1-Äthoxy-2,3-epoxy-cyclohexan durch Öffnung des Oxiran-Ringes mit Ammoniak und anschließende Ätherspaltung erhalten. Wie aus der Perjodatspaltung des *N-p*-Nitrobenzoylderivats (Verbr. 1 Mol) hervorging, sind beide OH-Gruppen benachbart, was auf *trans*- (III) oder *rac*-Konfiguration hinweist⁸⁾. Auf Grund des NMR-Spektrums des Triacetates III (Abbild. 1 A) läßt sich letztere jedoch eindeutig ausschließen. Die Absorptionen der Acetylprotonen fallen in eine Dreiergruppe gleicher Intensität,

Tab. 1. Lage der Protonenresonanzsignale von Aminocyclohexanol-Derivaten

Verbindung	NH-Proton ($J_{\text{NH, CH}}$ ~ 10 Hz)	Ringprotonen *)		Protonen der Acetoxygruppen **)		Protonen der Acetaminogruppe **)
		axial	äquat.	axial	äquat.	äquat.
<i>N</i> -Acetyl-cyclohexylamin	3.75 (1)	6.25 (1)	—	—	—	8.09 (1)
Diacetyl- <i>trans</i> -2-amino-cyclohexanol-(1)	3.79 (1)	5.40 (1) 6.11 (1)	—	—	7.99 (1)	8.09 (1)
1- <i>O</i> -Äthyl-2,3-diacetyl- <i>trans</i> -3-amino-cyclohexandiol (II-Diacetat)	3.93 (1)	5.34 (1)	6.44 (4)	—	7.94 (1)	8.07 (1)
Triacetyl- <i>trans</i> -3-amino-cyclohexan-diol-(1.2) (III)	4.06 (1)	5.18 (2) 6.00 (1)	—	—	7.95 (1) 7.99 (1)	8.07 (1)
Triacetyl- <i>trans</i> -2-amino-cyclohexan-diol-(1.3) ^{7c)}	4.4 (1)	5.33 (2)	5.87 (1)	—	7.95 (2)	8.07 (1)
Diacetyl-DL-2-amino-cyclohexan-diol-(1.3) ^{7c)}	3.54 (1)	4.94 (1)	6.04 (2)	—	7.97 (1)	8.03 (1)
Triacetyl-DL-2-amino-cyclohexan-diol-(1.3) ^{7c)}	4.06 (1) 3.99 (1)	5.03 (2)	5.96 (1)	7.90 (1)	7.97 (1)	8.08 (1)

*) In Klammern jeweils die Anzahl der Protonen.

**) Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf die Anzahl der Acetoxy- bzw. Acetaminogruppen.

⁸⁾ G. E. McCASLAND, T. J. MATCHETT und M. J. HOLLANDER, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3430 [1952].

deren Signallagen das Vorliegen von zwei äquatorialen Acetoxygruppen (7.99 und 7.95 τ), sowie einer äquatorialen Acetaminogruppe (8.07 τ) beweisen. Somit besitzen III und II *all-trans*-Konfiguration, das Epoxyd die eines 1-*O*-Äthyl-2.3-anhydro-*rac*-cyclohexantriols-(1.2.3) (I)^{9,10}.

Bei Inosamin- bzw. Inosadiamin-acetaten treten für die einzelnen Protonen analoge chemische Verschiebungen auf (Tab. 2). Hierbei fallen äquatoriale Acetaminogruppen in den sehr engen Bereich von 8.05–8.08 τ , was eine eindeutige Identifizierung gestattet. Die Signale für axiale Acetaminogruppen sind um etwa 0.1 τ nach höheren Frequenzen verschoben, wodurch ihre Zuordnung erschwert wird, da sie in den Bereich der Signale für äquatoriale Acetoxygruppen fallen. Wie sich aus den folgenden Spektren ergibt, ist jedoch die Konfigurationsermittlung aus der Lage der Acetyl-Signale leicht möglich.

Bei Pentaacetyl-desoxystreptamin (Abbild. 1 B) ergaben die Acetylgruppen eine Dreiergruppe mit 2:1:2-Intensität, deren Signallagen das Vorliegen von drei äquatorialen Acetoxygruppen (7.96 und 8.02 τ) sowie von zwei äquatorialen Acetaminogruppen (8.07 τ) beweisen.

Tab. 2. Lage der Protonenresonanzsignale von Inosamin- und Inosadiamin-hexaacetaten

Acetate von	NH-Proton *) (J _{NH} , CH~10 Hz)	Ring-protonen *)		Protonen der Acetoxygruppen **)		Protonen der Acetaminogruppen **)	
		axial	äquat.	axial	äquat.	axial	äquat.
<i>scyllo</i> -Inosamin	4.15 (1)	4.69(6)	—	—	7.94 (2) 7.97 (3)	—	8.08 (1)
<i>myo</i> -Inosamin-(1) ^{7b})	4.08 (1)	4.57 (3) 5.50 (1)	4.50 (1)	7.78 (1)	7.95 (1) 7.98 (2) 8.03 (1)	—	8.08 (1)
<i>myo</i> -Inosamin-(2) ^{7a})	4.03 (1)	5.2 (5)	4.5	—	7.97 (2) 7.98 (3)	7.92 (1)	—
<i>neo</i> -Inosamin-(2)	3.42 (1)	4.64 (4)	4.35 (2)	7.82 (1)	7.96 (4)	7.94 (1)	—
<i>muco</i> -Inosamin-(3)	4.09 (1)	4.74 (1) 4.85 (2)	4.74 (3)	7.87 (3)	7.96 (2)	—	8.07 (1)
<i>neo</i> -Inosadiamin-(1.4) ^{7a})	?	?	?	7.82 (2)	8.00 (2)	—	8.08 (2)
<i>scyllo</i> -Inosadiamin-(1.3) (Streptamin)	?	?	?	—	7.97 (2) 8.02 (2)	—	8.05 (2)
2-Desoxy-streptamin	4.01 (2)	4.87 5.06 (5)	—	—	7.96 (2) 8.02 (1)	—	8.07 (2)

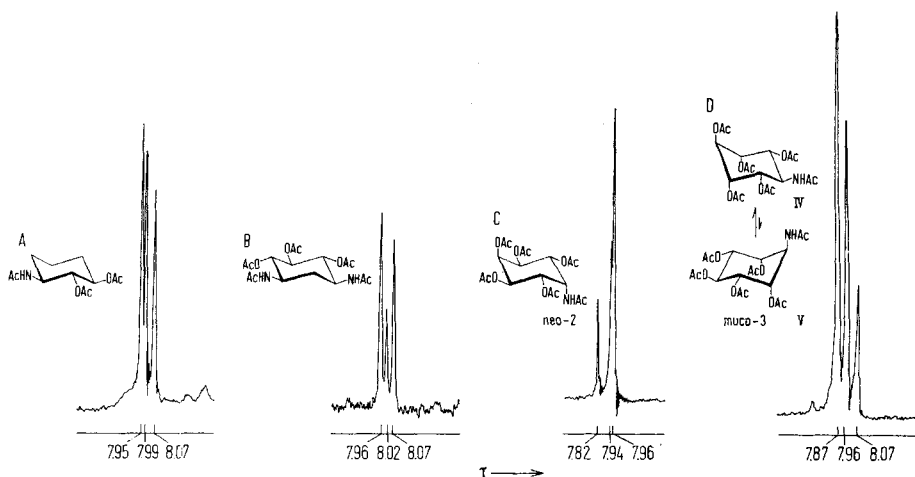
*) In Klammern jeweils die Anzahl der Protonen.

**) Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf die Anzahl der Acetoxy- bzw. Acetaminogruppen.

⁹) I hier als Derivat des racemischen Cyclohexantriols-(1.2.3) angesehen, zum Unterschied von den *all-trans*- bzw. *all-cis*-Isomeren.

¹⁰) Zum sterischen Ablauf der Oxiran-Ring-Öffnung vgl.: D. H. R. BARTON, J. chem. Soc. [London] 1953, 1027; E. ELIEL in „Steric Effects in Organic Chemistry“, S. 130–134, J. Wiley & Sons, New York 1956; M. NAKAJIMA, I. TOMIDA und N. KURIHARA, Chem. Ber. 92, 173 [1959]; M. NAKAJIMA, N. KURIHARA und A. HASEGAWA, ebenda 95, 141 [1962]; M. NAKAJIMA und N. KURIHARA, ebenda 94, 515 [1961].

Bei Hexaacetyl-*neo*-inosamin-(2) ergaben die CH_3 -Protonen der Acetylgruppen das in Abbild. 1 C dargestellte Bild. Hierbei entsprechen die beiden Einzelsignale einer Acetoxy- (7.82 τ) bzw. Acetaminogruppe (7.94 τ) in jeweils axialer Stellung, während das zwölf Protonen entsprechende Signal bei 7.96 τ die Absorptionen der vier äquatorialen Acetoxygruppen enthält.



Abbild. 1. Protonenresonanzspektren von A. Triacetyl-*trans*-3-amino-cyclohexan-diol-(1.2); B. Pentaacetyl-desoxystreptamin; C. Hexaacetyl-*neo*-inosamin-(2); D. Hexaacetyl-*muco*-inosamin-(3)

Bei Hexaacetyl-*muco*-inosamin-(3) sollte auf Grund des Vorliegens von drei axialen und drei äquatorialen Substituenten ein leichter Übergang der beiden möglichen Konstellationen (IV bzw. V, Abbild. 1 D) möglich sein, was zu einem sehr engen Signalbereich führen müßte. Wie sich aus dem NMR-Spektrum (Abbild. 1 D) jedoch ergibt, werden die Acetylgruppen zu einer Dreiergruppe im Intensitätsverhältnis 3:2:1 aufgespalten. Die jeweiligen chemischen Verschiebungen der Signale (vgl. Tab. 2) beweisen das Vorliegen von drei axialen (7.87 τ) und zwei äquatorialen Acetoxygruppen (7.96 τ), sowie einer äquatorialen Acetaminogruppe (8.07 τ), wodurch Konstellation V ausgeschlossen werden kann.

Wie diese Ergebnisse zeigen, kann aus den Signallagen der CH_3 -Protonen von Acetylgruppen in einfacher Weise die Konfiguration von Amino-inositen abgeleitet werden.

Die Arbeit wurde von der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT gefördert. Herrn Prof. Dr. F. CRAMER danke ich für seine großzügige Unterstützung, Fräulein G. OLFERMANN für ihre geschickte Mitarbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

(mitbearbeitet von cand. chem. ULRICH BÖGEL)

Die protonmagnetischen Kernresonanzspektren wurden mit dem Varian A-60 Spektrometer bei 60 MHz aufgenommen, in Deuteriochloroform als Lösungsmittel (0.3–0.5 molare Lösung) und mit Tetramethylsilan als innerem Referenzstandard. Die Signallagen sind in τ -Einheiten¹¹⁾ angegeben.

*1-O-Äthyl-2,3-anhydro-rac-cyclohexan-triol-(1.2.3) (I)*⁹⁾: 63 g *1-Äthoxy-cyclohexen-(2)*¹²⁾ wurden mit 69 g *Perbenzoesäure* in 1.5 l Chloroform bei 0° 70 Stdn. stehengelassen. Nach Ausschütteln mit 10-proz. Natronlauge und Trocknen über Kaliumcarbonat wurde das Chloroform abgezogen und der Rückstand destilliert: 36.3 g (51 % d. Th.) vom Sdp.₁₅ 70°; n_D^{20} 1.4548 (Lit.⁸⁾; Sdp._{15–16} 79–82°; n_D^{25} 1.4530).

DL-1-O-Äthyl-trans-3-amino-cyclohexan-diol-(1.2) (II): Behandeln von *I* mit ammoniakgesättigtem Äthanol nach McCASLAND und Mitarbb.⁸⁾ lieferte *II* in 36-proz. Ausb. Schmp. 135° (Lit.⁸⁾; 16 % d. Th.; Schmp. 132–134°). R_F 0.54¹³⁾.

DL-1-O-Äthyl-2,3-diacetyl-trans-3-amino-cyclohexan-diol-(1.2) (II-Diacetat): 2 g *II* wurden in 30 ccm Pyridin/*Acetanhydrid* (1:1) durch kurzes Erwärmen auf 60° gelöst, nach 6 Stdn. bei Raumtemperatur zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus viel Cyclohexan umkristallisiert: 2.39 g (78 % d. Th.); Schmp. 170–171°.

$C_{12}H_{21}NO_4$ (243.3) Ber. C 59.24 H 8.70 N 5.76 Gef. C 59.40 H 8.59 N 5.87

DL-trans-3-Amino-cyclohexan-diol-(1.2): Eine Lösung von *trans-3-Amino-cyclohexan-diol-(1.2)-hydrobromid* (Schmp. 167°, dargestellt aus *II*⁸⁾) in 5 ccm Wasser wurde über eine Dowex-1-Säule gegeben, das Eluat zur Trockne eingedampft und der Rückstand unter CO₂-Ausschluß aus Dioxan umkristallisiert: 0.96 g (74 % d. Th.) vom Schmp. 150–153°. R_F 0.32¹³⁾.

$C_6H_{13}NO_2$ (131.2) Ber. C 54.96 H 9.99 N 10.68 Gef. C 54.80 H 9.95 N 10.53

DL-Triacetyl-trans-3-amino-cyclohexan-diol-(1.2): 4.2 g *trans-3-Amino-cyclohexan-diol-(1.2)-hydrobromid* wurden in 30 ccm Pyridin/*Acetanhydrid* (1:1) durch Erwärmen gelöst. Nach kurzer Zeit bildete sich ein Niederschlag, der nach 2 stdg. Rühren abgesaugt und aus Essigester umkristallisiert wurde: 4.8 g (93 % d. Th.) Nadeln vom Schmp. 196°. Zwei weitere Umkristallisationen erhöhten den Schmp. auf 197°. Bei weiterem Erhitzen (ca. 220°) erstarrt die Schmelze wieder und schmilzt nicht mehr unterhalb 300°.

$C_{12}H_{19}NO_5$ (257.3) Ber. C 56.02 H 7.44 N 5.45 Gef. C 55.91 H 7.49 N 5.50

¹¹⁾ G. V. D. TIERS, J. physic. Chem. **62**, 1151 [1958].

¹²⁾ F. HOFFMANN und P. DAMM, Mitteil. schles. Kohlenforschungsinstit. der Kaiser-Wilhelm-Ges. **2**, 97 [1925]; C. **1926** I, 2343.

¹³⁾ Laufmittel: Pyridin/Essigester/Eisessig/Wasser (5:5:1:3), absteigend, 8–10 Stdn., mit Pyridin/Essigester/Wasser (11:40:6) als Bodenflüssigkeit (F. G. FISCHER und H. DÖRFEL, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **301**, 224 [1955]). Papier: Schleicher & Schüll Nr. 2043 b; Entwicklung mit Ninhydrin.