

(2b) liefert mit Carbonylverbindungen (nach Hydrolyse) α -Hydroxy-carbonsäurediethylamide, ist also ein Reagens, das die nucleophile Einführung der Carbamoylgruppe in Carbonylverbindungen erlaubt^[2, 3]. Die Herstellung von (3) ist aber relativ umständlich^[4] und auch nicht ungefährlich. Wir suchten deshalb einen einfacheren Zugang zu Reagentien vom Typ (2)^[5].

Wir haben nun gefunden, daß man durch Umsetzung von Dimethylformamid (1) mit Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran/Äther bei -78°C in Gegenwart von Carbonylverbindungen (4) in z. T. guten Ausbeuten α -Hydroxy-carbonsäuredimethylamide (5) erhält (Tabelle 1). Als entscheidende Zwischenstufe hat man Dimethylcarbamoyl-lithium (2a)^[5] anzunehmen. Es ist uns nicht gelungen, (1) mit z. B. Butyllithium glatt und eindeutig zu metallieren^[6]. Analog erhält man ausgehend von *N,N*-Dimethylthiocarbonylformamid über Dimethylthiocarbamoyl-lithium [$\text{C}=\text{S}$ statt $\text{C}=\text{O}$ in (2a)] mit Carbonylverbindungen α -Hydroxythiocarbonsäuredimethylamide [$\text{C}=\text{S}$ statt $\text{C}=\text{O}$ in (5)].

Tabelle 1. Dargestellte α -Hydroxy-carbonsäuren (5).

Verb.	R^2	R^3	Ausb. [%]	Fp. [$^{\circ}\text{C}$]	[IR (KBr) vOH]	[cm $^{-1}$ vCO]	NMR (CDCl_3) [τ -Werte]
(5a)	C_6H_5	H	45	155 [b]	3310	1625	2.65 (s, 5H), 4.80 (s, 1H), 5.28 (s, 1H) [f], 6.98 (s, 3H), 7.24 (s, 3H)
(5b)	C_6H_5	C_6H_5	85	129 [b]	3315	1620	2.67 (s, 10H), 4.12 (br. s, 1H) [f], 7.24 (br. s, 6H)
(5c)	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{CH}$	H	48	89 [c]	3310	1620	2.40–3.00 (m, 5H), 3.28 (d, 1H), 3.91 (q, 1H), 5.12 (d, 1H), 5.7 (br. s, 1H) [f], 7.05 (s, 6H)
(5d)	$(\text{CH}_3)_3\text{C}$	H	76	66 [d]	3335	1620	5.81 (s, 1H), 6.68 (s, 1H) [f], 6.94 (s, 3H), 7.00 (s, 3H), 9.02 (s, 9H)
(5e)	$-(\text{CH}_2)_5-$		62	105 [d]	3340	1620	5.76 (s, 1H) [f], 6.86 (s, 6H), 7.9–8.8 (m, 10H)
(5f)	[a]		72	189 [e]	3500	1605	2.86–3.45 (m, 3 aromat. H), 6.26 (s, $\text{CH}_3-\text{O}-$), 6.88 (s, $-\text{NMe}_2$), 6.9–8.90 (m, 16H), 7.9 (s, im Multiplett, 1H) [f], 9.02 (s, 18 $-\text{CH}_3$)

[a] 17-Hydroxy-3-methoxy-1,3,5(10)-östratrien-17-carbonsäuredimethylamid, dargestellt aus dem entsprechenden Keton.

[b] Aus Benzol.

[c] Aus Chloroform.

[d] Aus Cyclohexan.

[e] Aus Cyclohexan/Chloroform (5:1).

[f] Proton mit D_2O austauschbar.

α -Hydroxy-carbonsäuredimethylamide (5)

40 mmol Dimethylformamid und 40 mmol Carbonylverbindung (4) werden in 100 ml Äther/Tetrahydrofuran (4:1, erforderlichenfalls nur in Tetrahydrofuran) gelöst. Dazu tropft man bei -78°C die auf -65°C vorgekühlte Lösung von 40 mmol Lithium-diisopropylamid, hergestellt in situ aus Diisopropylamin und Butyllithium in 50 ml Äther. Man röhrt 6 h bei -78°C , läßt auf Raumtemperatur kommen, hydrolysiert mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, trennt die Phasen, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat und zieht das Solvens am Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum ab. Die rohen Amide (5) werden mit wenig Äther digeriert. Man saugt ab und reinigt die (schon sehr sauberen) Amide (5) gegebenenfalls durch Umkristallisation oder durch Säulenchromatographie. – Bei sehr teuren Carbonylverbindungen [s. Synthese von (5f)] empfiehlt es sich, einen 5- bis 10-fachen Überschuß an Dimethylformamid und Lithiumdiisopropylamid anzuwenden. Zur Reinigung der α -Hydroxy-thiocarbonsäuredimethylamide empfiehlt sich Chromatographie über Silicagel mit Äther/Petroläther.

Eingegangen am 12. Juni 1973 [Z 862]

[1] U. Schöllkopf u. F. Gerhart, Angew. Chem. 79, 819 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 805 (1967).

[2] P. Schmidt, Dissertation, Universität Göttingen 1970.

[3] D. Seebach, Angew. Chem. 81, 690 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. 8, 639 (1969); Synthesis 1969, 17.

[4] U. Schöllkopf u. F. Gerhart, Angew. Chem. 78, 675 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. 5, 664 (1966).

[5] Ob die Verbindungen nicht besser als Dialkylamino-lithiumoxy-carbene zu formulieren sind, sollen weitere Versuche zeigen.

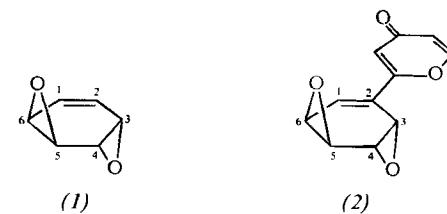
[6] Dimethylformamid gilt als Reagens zur Formylierung von Organolithium-Verbindungen; vgl. U. Schöllkopf in Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie. Thieme, Stuttgart 1969, 4. Aufl., Bd. 13/1, S. 187.

anti-Benzoldioxid

Von Emanuel Vogel, Hans-Josef Altenbach und Erich Schmidbauer^[*]

Benzol ist theoretisch zur Bildung von fünf Oxiden – Benzoloxid^[1], *syn*-Benzoldioxid^[2], *anti*-Benzoldioxid^[3, 4], *syn*-Benzoltrioxid^[5, 6] und *anti*-Benzoltrioxid^[5, 7, 8] – befähigt, von denen inzwischen alle bis auf das *anti*-Benzoldioxid

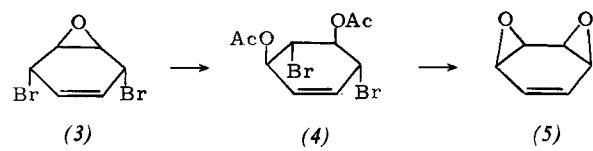
(1) präpariert werden konnten. Aktuellen Anlaß, die Synthese des noch ausstehenden (1) in Angriff zu nehmen, gab die jüngst von Borders et al.^[9] berichtete Entdeckung eines Antibiotikums mit der *anti*-Benzoldioxid-Struktur (2). Die Gewinnung von (1) erschien um so wünschenswerter, als unsere Untersuchungen über *syn*-Benzoldioxid (5) Zweifel an der dem Naturstoff zugeordneten Konfiguration hatten aufkommen lassen^[2].



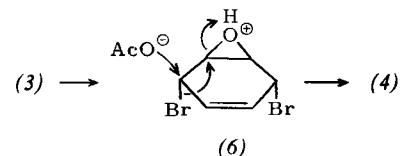
Als Ausgangsmaterial zur Darstellung von *syn*- und *anti*-Benzoldioxid dienten die relativ leicht zugänglichen Dibromepoxide (3) bzw. (7).

[*] Prof. Dr. E. Vogel, Dr. H.-J. Altenbach und Dipl.-Chem. E. Schmidbauer
Institut für Organische Chemie der Universität
5 Köln 1, Zülpicher Straße 47

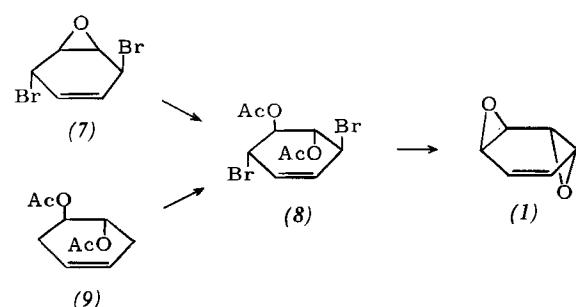
Wie bereits mitgeteilt^[2b], führt die Umsetzung von (3) mit Essigsäureanhydrid/Schwefelsäure^[10] zu einem Diacetat, das bei der Behandlung mit methanolischem Kaliumhydroxid das gesuchte *syn*-Benzoldioxid (5) ergibt. Die Struktur des Diacetats blieb unaufgeklärt, doch war offenkundig, daß es sich bei der Verbindung nicht um das nach dem Synthesekonzept für (5) vorgesehene *cis*-1,2-Diacetat (3*t*,6*t*-Dibrom-1*r*,2*c*-diacetoxycyclohexen^[11]) handeln konnte.



Das Diacetat-Zwischenprodukt wurde nunmehr als das *cis*-1,3-Diacetat (4) erkannt. Auf (4) deutete vor allem der chemische Befund, daß das Diacetat bei der katalytischen Hydrierung mit Pd/BaSO_4 in Äthanol in 2*t*-Brom-1*r*,3*c*-diacetoxycyclohexan^[11] ($\text{Fp}=79-80^\circ\text{C}$) übergeht, aus dem mit Raney-Nickel in Äthanol *cis*-1,3-Diacetoxycyclohexan entsteht^[12]. (4) entspricht in seiner Konfiguration und mit großer Sicherheit auch in seiner Konformation dem Kondurit B (5-Cyclohexen-1*r*,2*t*,3*c*,4*t*-tetrool), von dem durch NMR-Untersuchungen bekannt ist^[13], daß er die energetisch günstige Halbsessel-Form mit vier äquatorialen Substituenten einnimmt. Tatsächlich liefert eine auf der Basis der Halbsessel-Form durchgeführte NMR-Analyse von (4)^[14] mittels Doppelresonanz und partieller INDO-R-Technik Kopplungskonstanten, die mit denen von Kondurit B vorzüglich übereinstimmen. Die Bildung von (4) wird verständlich, wenn man nach (6) annimmt, daß bei der Öffnung des Epoxidrings ein Nachbargruppeneffekt im Spiel ist^[15].



Die Synthese des *anti*-Benzoldioxids (1) konnte ausgehend vom Dibromepoxid (7) realisiert werden.

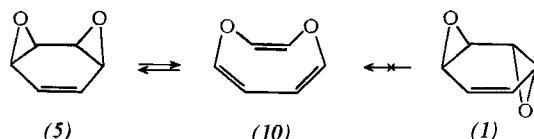


Wurde (7) bei Raumtemperatur mit Essigsäureanhydrid/Schwefelsäure umgesetzt, so erhielt man zwar als Hauptprodukt ein auf analogem Wege wie (4) gebildetes *cis*-1,3-Diacetat ($\text{Fp}=105^\circ\text{C}$), doch entstand daneben in geringer Menge (1 %) das *trans*-1,2-Diacetat (8) [$\text{Fp}=175-176^\circ\text{C}$; NMR (CDCl_3): Singulett bei $\tau=4.1$ (2 olefin. H), AA'BB'-System bei $\tau=4.6$ und 5.25 (4 tert. H) und Singulett bei

$\tau=7.9$ (6 Acetat-H)]. Einen alternativen Zugang zu (8) ermöglicht die Reaktion von *trans*-1,2-Diacetoxy-4-cyclohexen (9) mit *N*-Bromsuccinimid in Tetrachlorkohlenstoff. (8) fällt hierbei im Gemisch mit Isomeren an, aus dem es sich durch fraktionierende Kristallisation aus Äther abtrennen läßt^[16].

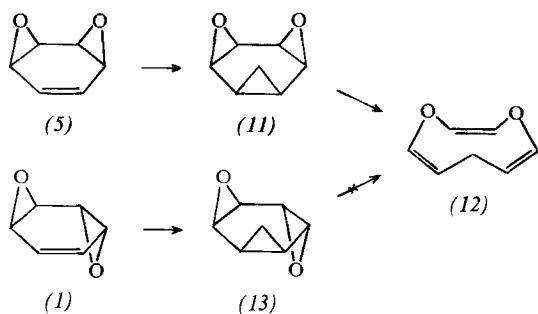
Für die Aufklärung der Struktur und Stereochemie von (8) war – abgesehen von der katalytischen Hydrierung – wiederum ein NMR-Spektrenvergleich mit den Konduriten hilfreich. Man stellte fest, daß das NMR-Spektrum der Verbindung in seinem Habitus dem des Kondurits B völlig analog ist. (8) erfuhr durch 5-proz. methanolisches Kaliumhydroxid glatte Dehydrohalogenierung unter Bildung einer nichtphenolischen Substanz der Zusammensetzung $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_2$, $\text{Fp}=55^\circ\text{C}$ (aus Äther), die aufgrund ihrer spektroskopischen und chemischen Eigenschaften als *anti*-Benzoldioxid (1) identifiziert wurde.

Das NMR-Spektrum (100 MHz, CCl_4) von (1), das dem des *syn*-Isomeren sehr ähnlich ist, zeigt ein Triplet bei $\tau=3.93$ (1-H, 2-H) und Multiplets bei $\tau=6.24$ (4-H, 5-H) und 6.92 (3-H, 6-H). Für die Zuordnung der Epoxid-Protonen war auch hier maßgeblich, daß sich bei Einstrahlung mit der Resonanzfrequenz der olefinischen Protonen das Multiplett bei höherem Feld vereinfachte. Dieses bildete dann mit dem bei tieferem Feld gelegenen Multiplett ein AA'BB'-System, durch dessen Analyse man die Kopplungskonstanten der Epoxid-Protonen erhielt ($J_{3,4}=4.22$, $J_{4,6}=0.75$, $J_{4,5}=1.74$ und $J_{3,6}=0.01$ Hz). Im IR-Spektrum finden sich im Bereich von $750-950\text{ cm}^{-1}$ ausgeprägte Bänder, was auf die Präsenz von Epoxidringen hindeutet; UV-Absorption oberhalb 220 nm ist nicht vorhanden. Bei der katalytischen Hydrierung des neuen Benzoldioxids mit Pd/C in Essigester entstand erwartungsgemäß das bekannte *anti*-1,2,3,4-Diepoxyhexan^[17].



(1) erleidet beim Stehen relativ rasch undefinierte Zersetzung, ist aber dennoch thermisch bemerkenswert stabil. Während sich (5) schon bei 50°C mit 1,4-Dioxocin (10) ins Gleichgewicht setzt, isomerisiert (1) noch bei 150°C (in Benzol) nicht.

Die Synthese von *anti*-Benzoldioxid (1) gestattet es, die dem Antibiotikum (2) zugewiesene Konfiguration zu überprüfen. Eine Handhabe hierzu bietet – außer dem thermischen Verhalten – die Größe der vicinalen Kopplung $J_{4,5}$ der Epoxid-Protonen 4-H, 5-H. Gültigkeit der normalen Karplus-Gleichung vorausgesetzt^[18], sollte $J_{4,5}$ bei der *syn*-Konfiguration 8.5 Hz und bei der *anti*-Konfiguration 3 Hz betragen, denn die Epoxid-Protonen weisen Diederwinkel von 0 bzw. 50° auf. Tatsächlich wird jedoch $J_{4,5}$ für *syn*- und *anti*-Benzoldioxid zu 2.83 bzw. 1.74 Hz gefunden. Diese Verringerung der vicinalen Kopplungen bei Wahrung der Relation $J_{\text{syn}} > J_{\text{anti}}$ entspricht Beobachtungen von Tori et al.^[19], wonach im 1,2-Epoxyhexan-System J_{vicinal} zwischen einem Epoxid-Proton und dem Proton am benachbarten Kohlenstoffatom für Diederwinkel von 0 bis ca. 50° erheblich kleiner ist, als es nach der Karplus-Gleichung zu erwarten wäre. Im Lichte dieser Befunde ist die für (2) ermittelte Kopplung $J_{4,5}$ von 2.8 Hz kaum anders zu interpretieren, als daß das Antibiotikum entgegen der bisherigen Annahme ein Derivat des *syn*-Benzoldioxids darstellt.



Die beiden Benzoldioxide (5) und (1) zeigen interessante Reaktionen. Behandelt man (5) z.B. mit ätherischem Diazomethan bei 0°C, so bildet sich relativ rasch ein sterisch einheitliches Pyrazolin (Fp=67–70°C; Zers.). Dieses liefert bei Bestrahlung mit einer Hg-Hochdrucklampe in Benzol ein Dioxo-tris-homobenzol [Fp=83–84°C; NMR (CDCl₃): Multiplets bei τ =6.6 (epoxid. H), 8.65–9.0 (tert. Cyclopropan-H), 9.1–9.4 (*exo*-CH₂-Cyclopropan-H) und 9.5–9.75 (*endo*-CH₂-Cyclopropan-H)], das oberhalb 150°C im Sinne einer [_{2s}+_{2s}+_{2s}]-Cycloreversion quantitativ zum all-*cis*-1,4-Dioxo-2,5,8-cyclononatrien (12) [Kp=53°C/11 Torr; n_D²⁰=1.4962; NMR (CDCl₃): Dublett bei τ =3.8 (5-H, 9-H), Singulett bei τ =4.2 (2-H, 3-H), Quartett bei τ =5.1 (6-H, 8-H) und Triplet bei τ =7.0 (2 7-H)] isomerisiert. Die kinetische Verfolgung der Umlagerung des Dioxo-tris-homobenzols im Temperaturbereich von 140.5–155.3°C ergab für die Aktivierungsparameter die Werte E_a=35.5±1.5 kcal/mol und A=2.2·10¹⁴. Die relativ niedrige Aktivierungsenergie dieser Cycloreversion liefert nachträglich den Beweis dafür, daß das Dioxo-tris-homobenzol das all-*syn*-Isomere (11) ist und die Diazomethan-Addition an (5) von der Seite der Epoxiddringe her erfolgt. Analog gelangt man von (1) zum *anti*-Dioxo-tris-homobenzol (13) [Kp=63–64°C/0.7 Torr; n_D²⁰=1.5013; NMR (CDCl₃): Multiplets bei τ =6.4–6.9 (epoxid. H), 8.5–8.95 (tert. Cyclopropan-H) und 9.0–9.4 (CH₂-Cyclopropan-H)], das im Gegensatz zu (11) beim Erhitzen auf 150°C unverändert bleibt.

(12) ist von Interesse, da es sich durch Hydridabstraktion möglicherweise in ein monocyclisches 10 π -Carbenium-Ion mit zwei Sauerstoffatomen umwandeln lässt. Versuche, dieses Ion zu generieren, sind im Gange.

Eingegangen am 12. Juni 1973 [Z 868a]

[1] E. Vogel u. H. Günther, Angew. Chem. 79, 429 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 385 (1967).

[2] a) E. Vogel, H.-J. Altenbach u. D. Cremer, Angew. Chem. 84, 983 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. 11, 935 (1972); b) H.-J. Altenbach u. E. Vogel, Angew. Chem. 84, 985 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. 11, 937 (1972).

[3] Die wesentlichen Eigenschaften von (1) wurden bereits von uns mitgeteilt [2b], doch war damals die Bildungsweise der Verbindung noch undurchsichtig.

[4] Prof. G. A. Berchtold (MIT, Cambridge, USA) unterrichtete uns, daß (1) in seinem Arbeitskreis durch Umsetzung des Addukts von Benzoloxid und Singulett-Sauerstoff mit Phosphiten erhalten wurde.

[5] E. Vogel, H.-J. Altenbach u. C.-D. Sommerfeld, Angew. Chem. 84, 986 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. 11, 939 (1972).

[6] R. Schwesinger u. H. Prinzbach, Angew. Chem. 84, 990 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. 11, 940 (1972).

[7] C. H. Foster u. G. A. Berchtold, J. Amer. Chem. Soc. 94, 7939 (1972).

[8] Über eine interessante Bildungsweise eines *anti*-Benzoltrioxid-Derivats berichteten C. S. Foote, S. Mazur, P. A. Burns u. D. Lerdal, J. Amer. Chem. Soc. 95, 586 (1973).

[9] D. B. Borders, P. Shu u. J. E. Lancaster, J. Amer. Chem. Soc. 94, 2540 (1972).

[10] A. S. Y. Chau u. W. P. Cochrane, Chem. Ind. (London) 1970, 1568.

[11] *c*=*cis*, *t*=*trans*, *r*=Bezugssubstituent.

[12] Die Hydrierungsversuche wurden von Dipl.-Chem. A. Breuer durchgeführt.

[13] R. J. Abraham, H. Gottschalck, H. Paulsen u. W. A. Thomas, J. Chem. Soc. 1965, 6268.

[14] Die NMR-Untersuchungen verdanken wir Dipl.-Chem. H. Schmickler.

[15] Auf den hier vorgeschlagenen Bildungsmechanismus von (4) machte uns auch Prof. S. J. Angyal (University New South Wales, Kensington, Australien) aufmerksam.

[16] Unveröffentlichte Versuche mit Dipl.-Chem. C.-D. Sommerfeld.

[17] B. C. Hartman u. B. Rickborn, J. Org. Chem. 37, 4246 (1972).

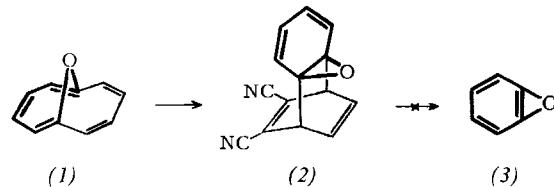
[18] M. Karplus, J. Amer. Chem. Soc. 85, 2870 (1963).

[19] K. Tori, T. Komeno u. T. Nakagawa, J. Org. Chem. 29, 1136 (1964).

Arenoxid-Arenoxid-Umlagerungen

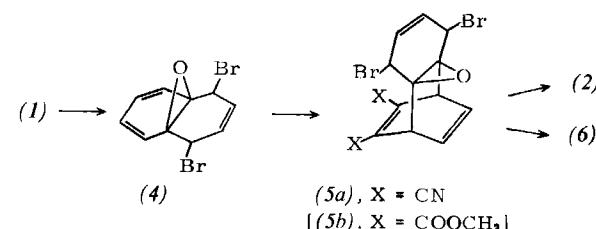
Von Frank-Gerrit Klärner und Emanuel Vogel^[*]

Im Rahmen mechanistischer Studien über den NIH-Shift^[1] unterzogen kürzlich Bruice und Jerina^[2] die von uns beschriebene Isomerisierung des 3a,7a-Indanoxids zum 4-Indanol^[3] einer eingehenden kinetischen Analyse. Wie die Autoren hierbei fanden, tritt bei dieser Reaktion eine als „oxygen walk“ bezeichnete Arenoxid-Arenoxid-Umlagerung in Konkurrenz zur bekannten Dienon-Phenol-Umlagerung. Es ist uns jetzt in völlig anderem Zusammenhang, nämlich bei Versuchen zur Synthese von Arinoxid (Benzoxiren) (3), gelungen, eine Arenoxid-Arenoxid-Umlagerung unmittelbar zu beobachten.



Arinoxid (3) sollte durch Diels-Alder-Reaktion von 1,6-Oxido-[10]annulen (1) mit Dicyanacetylen und nachfolgender Alder-Rickert-Spaltung des dabei zu erwartenden Addukts (2) zugänglich sein^[4].

Die Realisierung dieses Synthesekonzepts stieß bereits in der ersten Stufe auf Schwierigkeiten, da (1) weder mit Dicyanacetylen noch mit anderen Dienophilen Diels-Alder-Reaktionen einging. Es wurde daher versucht, (2) auf dem Umwege über das bekannte Dibromaddukt (4)^[5] von (1) zu gewinnen. (4) nahm schon bei Raumtemperatur ein mol Dicyanacetylen oder Acetylendicarbonsäureester auf, wobei die Addukte (5a) bzw. (5b) [Fp≈190°C (Zers.) für beide Addukte] entstanden. Wurde (5a) anschließend



[*] Dr. F.-G. Klärner und Prof. Dr. E. Vogel

Institut für Organische Chemie der Universität
5 Köln 1, Zülpicher Straße 47