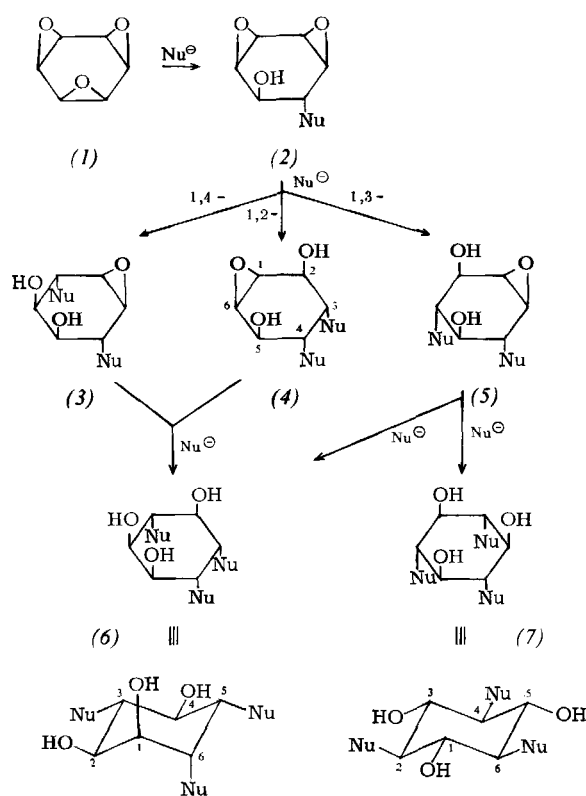


Chemie des *cis*-Trioxa-tris- σ -homobenzols. Substitutionen mit monovalenten Nucleophilen^[**]

Von Reinhard Schwesinger, Hans Fritz und
Horst Prinzbach^[*]

Die bisherigen Untersuchungen zur Chemie des *cis*-Trioxa-tris- σ -homobenzols („*cis*-Benzoltrioxid“) (1) galten vor allem der $3\sigma \rightarrow 3\pi$ -Öffnung zum Trioxacyclononatrien^[1] und der Eigenschaft als „Kronenäther“^[1a]. Daneben waren präparative Anwendungen durch Substitutionen mit nucleophilen Partnern (Nu^-) abschbar^[1a]. In diesem Zusammenhang galt unser Interesse den nach dreifacher Epoxid-Ringöffnung zu erwartenden Cycliten (6) und/oder (7)^[2]. Wir berichten hier über typische Reaktionen von (1) mit monovalenten N-, S-, O- und C-Nucleophilen^[3].

Mit überschüssigem, wasserfreiem Methylamin reagiert (1) (Autoklav, 2 h bei 20°C, 1 h bei 50°C und 120°C) zum 3,5,6-Tris(methylamino)-1,2,4-cyclohexantriol (6a), welches in 60-proz. Ausbeute als Trihydrochlorid (6b) isoliert und daraus mit Anionenaustauscher freigesetzt werden kann. Die Stellung der Substituenten [verglichen mit (7a)] und insbesondere die e,e,e,e,a-Konformation für (6a) und (6b) ergeben sich aus Zahl und Kopplungsmuster der für die sechs Ringprotonen und die Methylprotonen registrierten ¹H-NMR-Signale und sind zusätzlich durch die ¹³C-NMR-Daten abgesichert.



[*] Prof. Dr. H. Prinzbach und Dipl.-Chem. R. Schwesinger
Lehrstuhl für Organische Chemie der Universität
78 Freiburg, Albertstraße 21
Dr. H. Fritz
Ciba-Geigy AG, Basel (Schweiz)

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

Gegenüber Natriumazid verhält sich (1) analog; in praktisch quantitativer Ausbeute wird das Triazid (6c) gewonnen, das sich zu *cis*-Triaza-tris- σ -homobenzol („*cis*-Benzotriimin“) umsetzen läßt^[2].

Als erstes S-Nucleophil haben wir Thiobenzylalkohol eingesetzt^[4]. Bei ca. 1,5-fachem Überschuß an Thiol (Methanol/Natriummethanolat, 12 h, 60°C) konnten wir ausschließlich 3,5,6-Tris(benzylthio)-1,2,4-cyclohexantriol (6d) isolieren, welches durch die H,H-Kopplungskonstanten wiederum als das e,e,e,e,a-Konformere ausgewiesen ist. Die Zuordnung der ¹³C-Signale für die sechs Cyclohexan-Kohlenstoffatome gelingt durch selektive heteronucleare Entkopplungsexperimente; die sich daraus ergebende Reihenfolge der chemischen Verschiebungen der ¹³C(OH)-Kerne entspricht derjenigen des *chiro*-Inosits^[5].

Erste Hydrolyseversuche mit (1) wurden in 2-proz. wäßriger Perchlorsäure durchgeführt. Nach ca. 24 h Stehen bei 20°C und anschließendem Erhitzen auf 70°C (1 h) liegt laut NMR-Kontrolle ein epoxidfreies Produkt vor, aus dem durch Kristallisation in über 90-proz. Ausbeute ein reiner Inosit gewonnen wird, der sich durch Vergleich mit Literaturdaten (Fp, IR) als *chiro*-Inosit (6e) erweist^[6].

Daß in allen diesen Beispielen das symmetrische Substitutionsmuster (7) nicht gefunden wird, läßt vermuten, daß die Zweitsubstitution an (2) nicht zu (5), sondern in 4- bzw. 2-Stellung vom Substituenten Nu zu (3) bzw. (4) erfolgt. Ein zumindest partieller Verlauf über (5) ist damit allerdings nicht ausgeschlossen; es ist zu bedenken, daß z. B. das Epoxid des Kondurits B (5e) bei der sauren Hydrolyse hauptsächlich über die e,e,e,e-Konformation *chiro*-Inosit (6e) und nur wenig *scyllo*-Inosit (7e) über die a,a,a,a-Konformation ergibt^[7].

In zwei Fällen haben wir bisher die Folgesubstitution an (2) untersucht. Das Diazid und das Dibromid^[8] haben die aus dem 1,2-Angriff auf (2) resultierenden Strukturen (4c) bzw. (4f). Letztlich maßgebend für die Unterscheidung (3c)/(4c) sind Doppelresonanzversuche bei 270 MHz, nach denen ein H—C(OH)-Proton jeweils von einem Oxiranproton und einem H—C(N₃)-Proton flankiert ist. Es bleibt noch zu klären, inwieweit dieser aus sterischen Gründen zweifellos überraschende 1,2-Angriff auf (2) auch von anderen Nucleophilen bevorzugt wird. Weil die Drittsubstitution (4) → (6) deutlich langsamer als die Stufen (1) → (2) und (2) → (4) verläuft, bereitet die Isolierung der zweifach substituierten Produkte (4) kaum Probleme. Daraus ergeben sich attraktive Perspektiven für die Synthese gemischt-dreifach substituierter 1,2,4-Cyclohexantriole.

Für sämtliche Verbindungen liegen korrekte Elementaranalysen vor, für (4c), (6a), (6b) und (6d) auch ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren.

Eingegangen am 10. August 1973 [Z 904a]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

[1] a) R. Schwesinger u. H. Prinzbach, Angew. Chem. 84, 990 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. 11, 942 (1972); b) E. Vogel, H.-J. Altenbach u. C. D. Sommerfeld, Angew. Chem. 84, 986 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. 11, 939 (1972).

[2] R. Schwesinger u. H. Prinzbach, Angew. Chem. 85, 1107 (1973); Angew. Chem. internat. Edit. 12, Nr. 12 (1973).

[3] Reaktionen mit divalenten Nucleophilen s. R. Schwesinger, H. Fritz u. H. Prinzbach, Angew. Chem. 85, 1111 (1973); Angew. Chem. internat. Edit. 12, Nr. 12 (1973).

[4] Weitere auf die Synthese des *cis*-Trithia-tris- σ -homobenzols („*cis*-Benzoltrisulfid“) ausgerichtete Umsetzungen mit S-Nucleophilen wie S₂²⁻ und Thioessigsäure werden überprüft (H. Prinzbach, S. Kagabu u. R. Schwesinger, noch unveröffentlicht).

[5] D. E. Dorman, S. Y. Angyal u. J. D. Roberts, J. Amer. Chem. Soc. 92, 1351 (1970).

[6] T. Posternak: Les Cyclitols. Herman, Paris 1962, S. 92.

[7] Siehe [6], S. 178.

[8] Neben 3,5,6-Tribrom-1,2,4-cyclohexantriol durch Einwirkung von HBr/KBr/H₂O auf (1) erhalten. Bei der Reaktion von (1) mit CF₃CO₂H konnte auch das Monosubstitutionsprodukt (2) (Nu = CF₃CO₂) nachgewiesen werden. Dieses Produkt wurde irrtümlicherweise ursprünglich als 1,4-Dioxocin-6-ol [1a] angesprochen (L. Knothe u. H. Prinzbach, noch unveröffentlicht).

Chemie des *cis*-Trioxa-tris-σ-homobenzols.

Substitutionen mit divalenten Nucleophilen^[**]

Von Reinhard Schwesinger, Hans Fritz und Horst Prinzbach^[*]

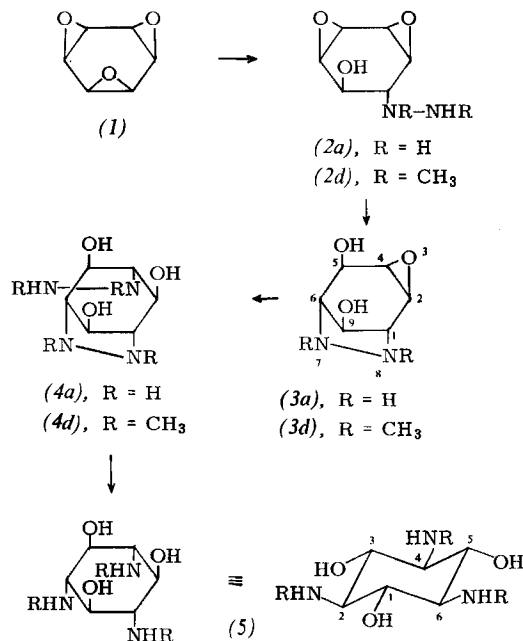
Nach bisherigen Erfahrungen führen Dreifachsubstitutionen am *cis*-Trioxa-tris-σ-homobenzol („*cis*-Benzoltrioxid“) (1) mit monovalenten N-, S- und O-Nucleophilen bevorzugt, wenn nicht ausschließlich, zu unsymmetrischen 3,5,6-substituierten 1,2,4-Cyclohexantriolen^[1]. Mit bi- oder polyfunktionellen nucleophilen Partnern sollten durch intramolekulare Zweitsubstitution auch andere Substitutionsmuster erreichbar sein.

Die symmetrischen, ursprünglich für die Synthese des *cis*-Triaza-tris-σ-homobenzols^[2] angestrebten 2,4,6-triamino-substituierten Cyclite (5) lassen sich in der Tat durch Umsetzung des Trioxids (1) mit Hydrazinen gewinnen. Beispielsweise erhält man aus (1) mit überschüssigem, wasserfreiem Hydrazin und anschließende Hydrierung über Raney-Nickel – ohne Isolierung der wahrscheinlichen Zwischenstufen (2a)–(4a) – in 85% Ausbeute 2,4,6-Triamino-1,3,5-cyclohexantriol (5a)^[3]. Die all-äquatoriale Anordnung der sechs Substituenten (*scyllo*-Inosit-Struktur) geht aus dem 270-MHz-¹H-NMR-Spektrum hervor, das für die sechs Ringprotonen zwei Triplettsignale gleicher Intensität mit *J* ≈ 10 Hz aufweist. Dementsprechend besteht auch das ¹³C-NMR-Spektrum nur aus zwei Signalen. Die nach dreifacher Protonierung zu (5b) oder Acetylierung zu (5c) beobachteten Verschiebungen der HC(NHR)-Signale sind in der üblichen Größenordnung. Beurteilt nach der Selektivität der Reaktion (1a) → (5a) ist auf der Stufe (2a) – im Einklang mit den Erwartungen – die jetzt intramolekulare Folgesubstitution in 1,3-Stellung unter Bildung von (3a) eindeutig bevorzugt; in (3a) wiederum ist die für (4a) und (5a) notwendige *a,a,a,a*-Konformation erzwungen^[3].

(3a) und mithin (4a) sind als Vorstufen von (5a) experimentell durch das Ergebnis der Reaktion mit *N,N'*-Dimethylhydrazin belegt. In bislang mäßiger Ausbeute (20–30%) fällt ein kristallines 1:1-Addukt an, welchem laut ¹H-NMR-Spektren mit ziemlicher Sicherheit die Struktur (3d) zukommt. Mit Verbindungen des Typs (3) und (4) beschäftigen wir uns auch im Hinblick auf ihre Brauchbarkeit für die Darstellung von Streptamin oder ähnlichen Produkten^[4].

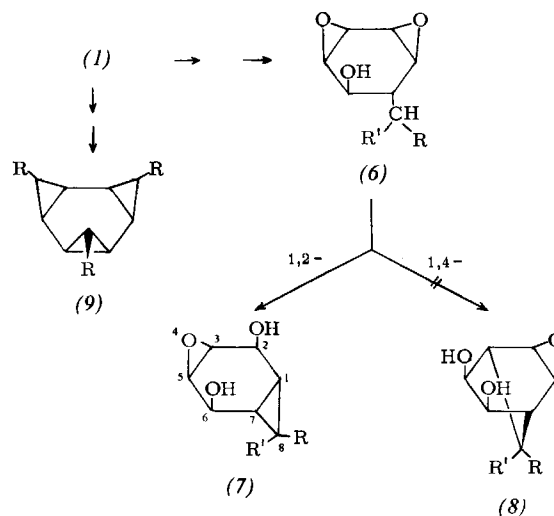
Wie das „*cis*-Benzoltriimin“^[2] sollten prinzipiell auch carbocyclische *cis*-Tris-σ-homobenzolverbindungen (9) aus (1) durch dreifache „Umkehrung“ der Epoxidringe mit C-Nucleophilen zugänglich sein. Wegen der bekannt leichten σ → π-Öffnung in (9) strebten wir Derivate mit π-Acceptorresten an, deren stabilisierende Wirkung auf die σ-

Strukturen vielfach belegt ist^[5]. Mit Cyanessigester setzt sich (1) (1.2 mol, Methanol, katalytische Mengen Natrium-methanolat, 24 h, 20°C) quantitativ um. Nach Ausweis der ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren handelt es sich bei dem Produkt der Zusammensetzung C₁₀H₁₁NO₅ aber nicht um (6a), sondern um den 8-Cyan-2,6-dihydroxy-4-oxa-tricyclo[5.1.0.0^{3,5}]octan-8-carbonsäuremethylester (7a). Letzterer entsteht durch intramolekulare Substitution des



(5)	(a)	(b)	(c)	(d)
R	H	H ₂ ⊕	COCH ₃	CH ₃

aus (6a) gebildeten Carbanions in 1,2-Stellung. Die aus einer 1,4-Substitution in (6a) resultierende Alternative (8a) – ebenfalls durch eine Symmetrieebene ausgezeichnet – ist mit den ¹H- und ¹³C-NMR-Daten nicht vereinbar. Unter anderem ist das Vorliegen eines Cyclopropanringes durch die Signale der Protonen 1-H, 7-H (τ = 7.95) und deren große ¹³C-H-Kopplung (> 150 Hz) gesichert. Nicht



(a), R = CO₂CH₃, R' = CN
(b), R = C(OCH₃)=NH, R' = CN

[*] Prof. Dr. H. Prinzbach und Dipl.-Chem. R. Schwesinger
Lehrstuhl für Organische Chemie der Universität
78 Freiburg, Albertstraße 21

Dr. H. Fritz
Ciba-Geigy AG, Basel (Schweiz)

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.