

Tabelle 1. Dargestellte α -tert.-alkyl-substituierte α -Isocyan-essigsäureäthylester (3) [a] und α -tert.-alkyl-substituierte N-Formyl-glycine (4) [b].

R ¹	R ²	R ³	Ausb. [%]	(3) Kp [°C/Torr]	NMR [e]	(4) [d] Fp [°C]	NMR [e]
(a)	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	62	58–61/0.3	4.06	180–182 4.24
(b)	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	72	107–110/0.05	4.36	179–180 4.68
(c)	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	76	82–86/0.4	4.20	171–172 4.65
(d)	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	79	121–128/0.1	4.37	209–212 5.05
(e)	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	73	103–106/0.05	4.48	167–168 5.06
(f)	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	87	[e]	4.48	178–181 5.68
(g)	—(CH ₂) ₅ —		C ₂ H ₅	71	92–96/0.1	4.31	179–180 4.48
(h)	—(CH ₂) ₅ —		C ₆ H ₅	73	133–134/0.1	4.20	222–225 4.48

[a] IR-Banden bei ca. 2140 (NC) und 1745 cm⁻¹ (CO).

[b] IR-Banden (KBr) bei ca. 3320 (NH), 1620 (CH=O) und 1710 cm⁻¹ (CO₂H).

[c] ¹H-NMR (CDCl₃). Signal des CH-Protons, τ -Werte.

[d] Ausbeute (3) → (4) nahezu quantitativ.

[e] Nicht destillierbar.

Man rührte noch 30 min bei –5 °C, kühlte mit Eiswasser und fügte 40 mmol Eisessig in 50 ml Wasser hinzu, wobei sich der Niederschlag auflöste. Die ätherische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase zweimal mit je 50 ml Äther extrahiert und die ätherischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet. Man zog das Lösungsmittel ab und destillierte den Rückstand. – Bei Ansätzen > 0.1 mol wurde ein gut wirksamer KPG-Rührer eingesetzt. Außerdem wurde nur ein 20proz. Überschuß an (2) angewendet.

Zur Umwandlung (3) → (4) wurden 10 mmol (3) mit 0.6 g KOH in 20 ml 90proz. Äthanol 30 min unter Rückfluß erhitzt. Man zog das Solvens im Wasserstrahlvakuum ab, löste den Rückstand in 15 ml Wasser (evtl. unter schwachem Erwärmen) und säuerte mit 1 ml konz. Salzsäure (bis pH = 1–2) an. Die oft ölig ausfallenden N-Formyl-aminosäuren (4) wurden im Eisbad zur Kristallisation gebracht. Man saugte sie ab, löste sie in wenig Äthanol und fügte in der Hitze tropfenweise Wasser zu bis zur bleibenden Trübung. Beim Abkühlen fielen die Verbindungen (4) aus. Für alle wurden korrekte Analysen erhalten.

Eingegangen am 3. Dezember 1973 [Z 965]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

[1] Synthesen mit α -metallierten Isocyaniden. 26. Mitteilung. – 25. Mitteilung: U. Schöllkopf u. P.-H. Porsch, Chem. Ber. 106, 3382 (1973).

[2] U. Schöllkopf u. F. Gerhart, Angew. Chem. 82, 842 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. 7, 805 (1968).

[3] Vgl. [1]; U. Schöllkopf u. K. Hantke, Liebigs Ann. Chem. 1973, 1571; D. Hoppe u. U. Schöllkopf, ibid. 763, 1 (1972); U. Schöllkopf, F. Gerhart, R. Schröder u. D. Hoppe, ibid. 766, 116 (1972); M. Suzuki, T. Iwasaki, K. Matsumoto u. K. Okumura, Chem. Ind. (London) 1972, 687; 1973, 228; W. Vaalburg, J. Strating, M. G. Woltring u. H. Wynberg, Synth. Commun. 2, 423 (1972).

[4] Vgl. U. Schöllkopf, D. Hoppe u. R. Jentsch, Angew. Chem. 83, 357 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. 10, 331 (1971).

[5] Vgl. H.-J. Prätorius, Diplomarbeit, Universität Braunschweig 1973.

[6] U. Schöllkopf, R. Harms u. D. Hoppe, Liebigs Ann. Chem. 1973, 611; bevorzugt wurde das Verfahren B.

[7] Mit Grignard-Verbindungen, die nur in Tetrahydrofuran zugänglich sind, gelingt die Umsetzung nicht.

Chemie des *cis*-Trioxa-tris- σ -homobenzols. Eine einfache Totalsynthese des Streptamins^[**]

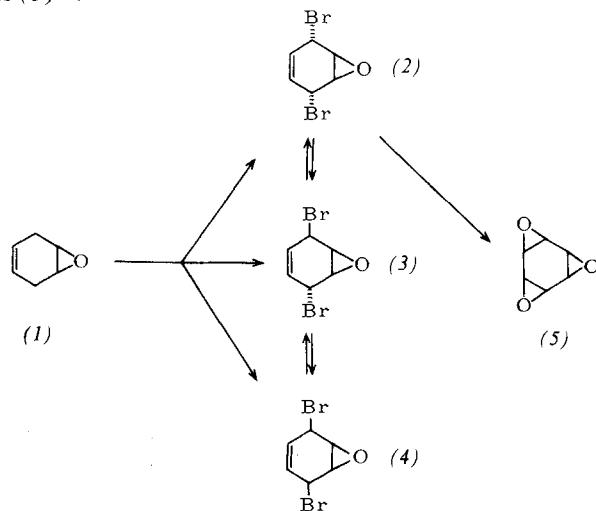
Von Reinhard Schwesinger und Horst Prinzbach^[*]

Präparative Studien mit *cis*-Trioxa-tris- σ -homobenzol (*cis*-„Benzoltrioxid“) (5)^[11] wurden bisher dadurch erschwert, daß

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

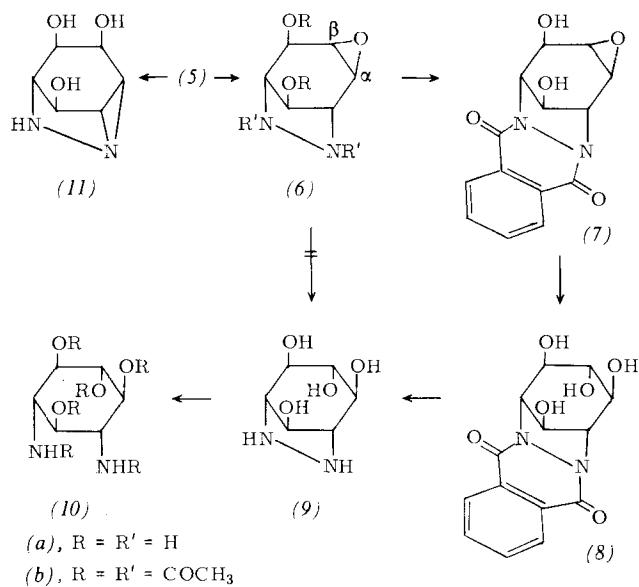
[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

bei der radikalischen Bromierung des Epoxids (1) das *exo-cis*-Dibromid (2) in bestenfalls 20 % Ausbeute – neben ca. 26 % *trans*- (3) und sehr wenig *endo-cis*-Produkt (4) – anfällt. Der Befund^[12], daß die Dibromide (2)–(4) äquilibriert und die Gleichgewichtspartner einheitlich gewonnen werden können und dadurch die Ausbeute an (5) auf ca. 26 % [bezogen auf (1)] gesteigert werden kann, hat eine Vielzahl neuer Synthesen lohnend erscheinen lassen^[3, 4]. Wir berichten hier über eine einfache und ergiebige Synthese des Streptamins (10a) aus (5)^[5].

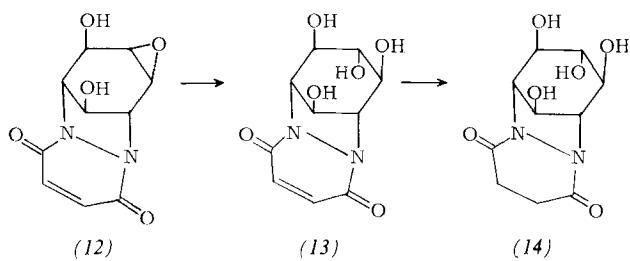


Bei der kurzzeitigen Einwirkung einer 5-proz. wässrigen Hydrazinlösung auf (5) (Molverhältnis ca. 1 : 3, 50 °C, 35 min) entsteht das früher^[6] als Zwischenstufe postulierte Epoxy-hydrazin-Addukt (6a) (farblose Kristalle, Fp ca. 235 °C (Zers.); Tetraacetat (6b), Fp = 179–181 °C) in 97-proz. Ausbeute (30% Umsatz) neben Spuren von (11) (farblose Kristalle, > ca. 220 °C Zers.; Tetraacetat (11b), Fp = 57–67 °C). (6a) reagiert mit Phthalsäureanhydrid unter milden Bedingungen (Wasser, 10 min bei 20 °C, 1 min bei 60 °C) einheitlich zum schwerlöslichen Dion (7) (farblose Kristalle, Fp ca. 285 °C (Zers.)). (7) wird durch 20 h Erhitzen mit 20 Mol-% Phthalsäure in Wasser unter Druck (170 °C) quantitativ zum *scylo*-Tetrol (8) (Fp ca. 297 °C (Zers.)) verseift. Einwirkung von 5 M NaOH-Lösung auf (8) (Molverhältnis 6 : 1; 90 min, 100 °C) setzt die leichtlösliche Hydrazin-Verbindung (9)^[7] frei; die Hydrogenolyse von (9) über Raney-Nickel liefert Streptamin (10a). (10a) wird als Sulfat ausgefällt und als Hexaacetat (10b) anhand einer authentischen Probe identifiziert (Schmelzverhalten, IR, ¹H-NMR)^[8]. Bezogen auf (5) beträgt die Ausbeute dieser wenig aufwendigen Synthese – es braucht keine Zwischenstufe isoliert zu werden – 70–75 %.

Die zur Hydrolyse (7) → (8) notwendige Druckreaktion lässt sich durch eine Variante vermeiden, bei der statt (7) das



Pyridazindion (12) (schwach gelbliche Kristalle, Fp ca. 246°C (Zers.)) aus (6a) und Maleinsäureanhydrid (wasserfreies Methanol, 0°C, 10 min, anschließend sehr verdünnte Schwefelsäure, 1 min, 50°C, 97%) eingesetzt wird. Durch 5 h Erhitzen in 5-proz. Schwefelsäure auf 100°C gewinnt man das Tetrol (13) (94%, Fp ca. 252°C (Zers.)), das man zuerst zu (14)



(Fp=218°C) hydriert (Raney-Ni, 20°C, 1 atm) und dann mit wäßrigem Hydrazin zu (9) spaltet. Dieser Weg ist aber gegenüber der Reaktionsfolge (5) → (10) wegen der Notwendigkeit zur Isolierung der Zwischenstufen (6), (12) und (13) nachteilig.

Die naheliegende direkte Hydrolyse (6) → (9) ist präparativ nicht realisierbar; in alkalischer wie auch in saurer wäßriger Lösung laufen selektive Konkurrenzreaktionen ab.

Die Strukturen der Verbindungen (6)–(14) sind durch Elementaranalyse und spektroskopische Daten, die stereochemischen Details vor allem durch ¹H-NMR-Entkopplungsexperimente bei 270 und 360 MHz gesichert^[9].

Eingegangen am 13. November 1974 [Z 125]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

CAS-Registry-Nummern:

(5): 39078-11-0 / (6a): 53993-34-3 / (6b): 53993-35-4 /
(7): 53993-36-5 / (8): 53993-37-6 / (9): 51607-70-6 /
(10a): 488-52-8 / (10b): 7380-63-4 / (11): 54020-25-6 /
(12): 53993-38-7 / (13): 53993-39-8 / (14): 53993-40-1.

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

[2] R. Schwesinger, Dissertation, Universität Freiburg 1975.

[3] R. Schwesinger, H. Fritz u. H. Prinzbach, Angew. Chem. 85, 1110 (1973); Angew. Chem. internat. Edit. 12, 993 (1973); R. Schwesinger, H. Fritz u.

H. Prinzbach, ibid. 85, 1107 (1973); bzw. 12, 989 (1973); S. Kagabu u. H. Prinzbach, ibid. 87, 248 (1975) bzw. 14, 252 (1975); H. Prinzbach, C. Kaiser u. H. Fritz, ibid. 87, 249 (1975) bzw. 14, 253 (1975); H. Prinzbach, H.-W. Schneider u. R. Schwesinger, noch unveröffentlicht; L. Knothe u. H. Prinzbach, Tetrahedron Lett., im Druck.

[4] Für Anwendungen von (4) zur Synthese u.a. von trans-,Benzoltrioxid und cis-,Benzoldiimin's. R. Keller, Diplomarbeit, Universität Freiburg 1974; B. Gallenkamp, Teil der geplanten Dissertation, Universität Freiburg.

[5] Frühere Synthesen: M. L. Wolfrom, S. M. Ohn u. W. J. Polglase, J. Amer. Chem. Soc. 72, 1724 (1950); K. Heyns u. H. Paulsen, Chem. Ber. 89, 1152 (1956); T. Suami u. S. Ogawa, Bull. Chem. Soc. Jap. 38, 2026 (1965); N. Kurihara, T. Kurokawa u. M. Nakajima, Agr. Biol. Chem. 31, 1166 (1967); S. Ogawa, T. Abe, H. Sano, K. Kotera u. T. Suami, Bull. Chem. Soc. Jap. 40, 2405 (1967); F. W. Lichtenhaller, H. Leinert u. T. Suami, Chem. Ber. 100, 2383 (1967); T. Suami, S. Ogawa, H. Uchino u. M. Uchida, Bull. Chem. Soc. Jap. 46, 3840 (1973).

[6] R. Schwesinger, H. Fritz u. H. Prinzbach, Angew. Chem. 85, 1111 (1973); Angew. Chem. internat. Edit. 12, 994 (1973).

[7] T. Suami, S. Ogawa, H. Uchino u. M. Uchida, Bull. Chem. Soc. Jap. 46, 3840 (1973).

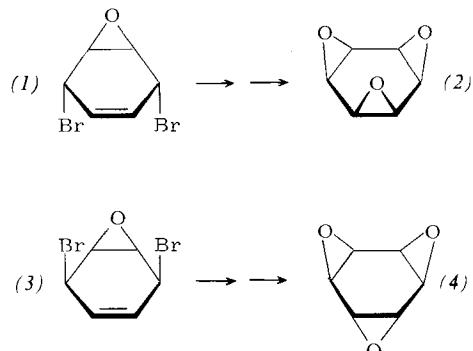
[8] Herrn Prof. F. W. Lichtenhaller danken wir für eine Probe Streptaminhexaacetat (10b).

[9] Herrn Prof. H. Achenbach danken wir für MS-, Herrn Dr. H. Fritz für Hochfeld-¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Messungen. Herrn Dr. H. König für wertvolle Anregungen.

Einfache und ergiebige Totalsynthesen des 2-Desoxy-streptamins und (\pm)-Hyosamins^[**]

Von Horst Prinzbach, Reinhold Keller und Reinhard Schwesinger^[*]

Im Zusammenhang mit der Optimierung der Syntheseverfahren für die Dibrom-epoxy-cyclohexene (1) und (3)^[11] – Ausgangsstoffe für die Trioxa-tris- σ -homobenzoole („Benzoltrioxide“) (2) bzw. (4) – hat sich auch ein präparativ brauchbarer Zugang zu den Monobrom-epoxy-cyclohexenen (6) und (7) ergeben. Diese aus Benzol in drei Schritten glatt zugänglichen Bromide eröffnen – wie (1) und (3) – vielversprechende Anwendungsmöglichkeiten im Bereich der inosit-ähnlichen Naturstoffe. Hier berichten wir über einfache, an der Synthese



des Streptamins aus (2)^[11] orientierte und durch hohe Ausbeuten ausgezeichnete Totalsynthesen der Antibiotika-Bausteine 2-Desoxystreptamin (13)^[2] und (\pm)-Hyosamin (14)^[2, 3].

Bei der Umsetzung von (5) mit äquimolaren Mengen N-Bromsuccinimid in CCl_4 fällt ein ca. 1:9-Gemisch von (6) und (7) an [85–90 % bei Ansätzen von einem mol; restliches (5) und mitgebildete Dibromide^[11] lassen sich destillativ bzw. durch Kristallisation aus Methanol (–50°C) weitgehend abtrennen].

[*] Prof. Dr. H. Prinzbach, Dipl.-Chem. R. Keller und Dipl.-Chem. R. Schwesinger

Lehrstuhl für Organische Chemie der Universität
78 Freiburg, Albertstraße 21

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Herrn Dr. H. Fritz verdanken wir die Hochfeld-¹H-NMR-Spektren.