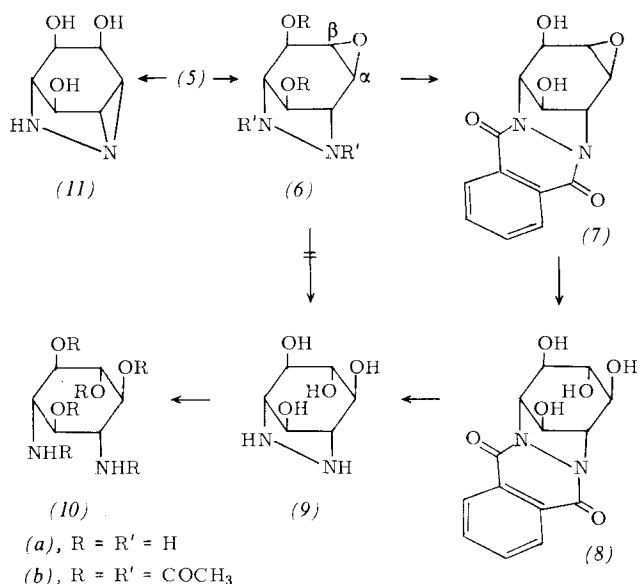
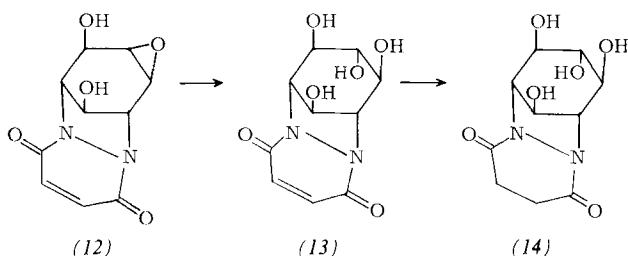


Die zur Hydrolyse (7) → (8) notwendige Druckreaktion läßt sich durch eine Variante vermeiden, bei der statt (7) das



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. Lichtenthaler, 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).

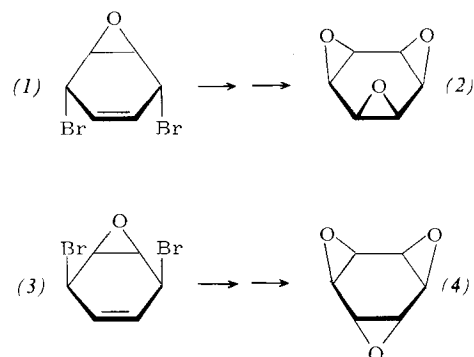
[8] Herrn Prof. F. W. Lichtenthaler danken wir für eine Probe Streptaminhexaacetat (10b).

[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 (±)-Hyosamins^[**]

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

Im Zusammenhang mit der Optimierung der Syntheseverfahren für die Dibrom-epoxy-cyclohexene (1) und (3)^[1] – Ausgangsstoffe für die Trioxa-tris-σ-homobenzole („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



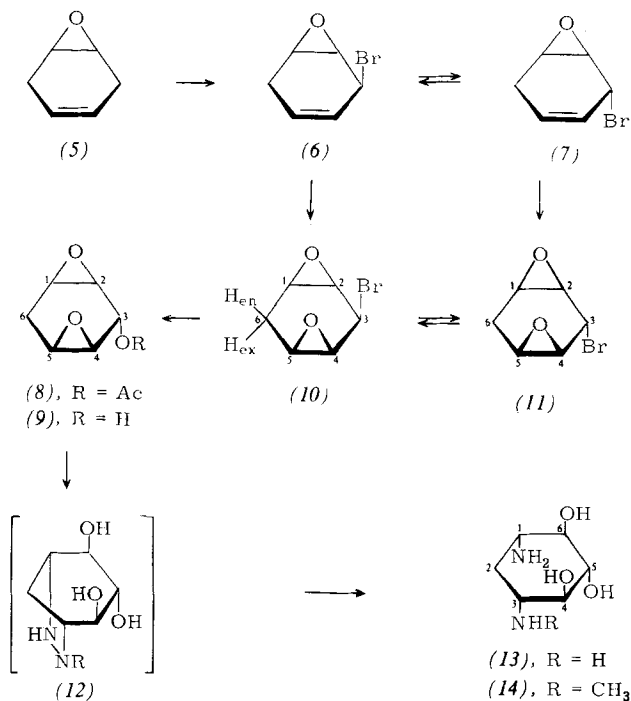
des Streptamins aus (2)^[1] orientierte und durch hohe Ausbeuten ausgezeichnete Totalsynthesen der Antibiotika-Bausteine 2-Desoxystreptamin (13)^[2] und (±)-Hyosamin (14)^[2, 3].

Bei der Umsetzung von (5) mit äquimolaren Mengen *N*-Bromsuccinimid in CCl₄ fällt ein ca. 1:9-Gemisch von (6) und (7) an [85–90% bei Ansätzen von einem mol; restliches (5) und mitgebildete Dibromide^[1] 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.

Systematische Äquilibrierungsversuche zur Anreicherung des benötigten *endo*-Bromids (6) erbrachten in Acetonitril (Katalysator Tetraäthylammoniumbromid) und Aceton (Tetrapropylammoniumbromid) ein Verhältnis (6):(7) von ca. 6:4. Entscheidend für den Wert dieser Synthese sind folgende Befunde: 1. Die Bromide (6) und (7) werden mit Trifluorper-



essigsäure quantitativ und stereospezifisch zu den *cis*-Diepoxiden (10) und (11) oxidiert. 2. (10) und (11) lassen sich – wie die Allylbromide (1)/(3) und (6)/(7) – äquilibrieren, wobei das Gleichgewicht in Acetonitril (und in Aceton) sehr viel mehr als auf der Stufe der Bromide (6)/(7) das angestrebte *endo*-Produkt (10) begünstigt (ca. 9:1)^[4]. Das 1:9-Rohgemisch (6)/(7) wird deshalb direkt zu (10)/(11) (ca. 1:9) oxidiert [(11), farblose Kristalle, Fp = 110°C, ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz): τ = 5.21 (m, 3-H, J ≈ 1.5 Hz); 6.59 (dd, 2(4)-H, J = 4.0, ≈ 1.5 Hz); 6.80 (m, 1(5)-H); 7.21 (sd, 6_{en}-H, J = 17.5 Hz); 7.45 (dt, 6_{ex}-H, J = 17.5, 3 Hz)], das *endo*-Brom-diepoxid (10) durch Erhitzen in Aceton/Tetrapropylammoniumbromid (5h) angereichert (ca. 9:1) und aus Methanol rein isoliert [(10), farblose Kristalle, Fp = 142°C, ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz): τ = 5.27 (t, 3-H, J = 3 Hz); 6.58 (m, 1(5)-H); 6.64 (t, 2(4)-H, J = 3, 4 Hz); 7.19 (dt, 6_{en}-H, J = 17.5, 1.5 Hz); 7.72 (dt, 6_{ex}-H, J = 17.5, 3 Hz)]^[5].

Die Umsetzung von (10) zum *exo*-Acetat (8) [farblose Kristalle (Methanol), Fp = 91°C, ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz): τ = 4.46 (m, 3-H, J ≈ 1.5 Hz); 6.86 (m, 1(5)-H); 6.93 (dd, 2(4)-H, J = 4, ≈ 1.5 Hz); 7.25 (sd, 6_{en}-H, J = 17.3 Hz); 7.68 (dt, 6_{ex}-H, J = 17.3, 3 Hz)] gelingt mit 97 % Ausbeute in Aceton-Lösung (56°C) mit Tetramethylammoniumacetat; eine Gleichgewichtseinstellung des reinen (10) mit (11) ist bei der Geschwindigkeit der Reaktion und der geringen Löslichkeit des gebildeten Tetramethylammoniumbromids ausgeschlossen. Zur Reindarstellung des Alkohols (9) [farblose Kristalle (Methylacetat), Fp = 82–84°C] wird (8) durch Einleiten von Ammoniak in eine methanolische Lösung verseift. Für die Einführung der 1,3-*cis*-ständigen Aminosubstituenten nach der von Suami et al.^[6] beschriebenen Methode wird das Acetat (8) mit überschüssiger Hydrazin-Lösung bei 50°C umgesetzt und das Addukt (12)^[7] ohne Isolierung mit Raney-Nickel zu Desoxystreptamin (13) hydriert [75–80% bez. auf (8)]. (13) ist

als Hydrogenchlorid und als Pentaacetat [¹H-NMR (D₆-DMSO, 270 MHz): τ = 2.21 (d, N–H, J = 9 Hz); 4.93 (t, 5-H, J = 10 Hz); 5.14 (t, 4(6)-H, J = 10 Hz); 5.94 (dq, 1(3)-H, J = 10, 4.5 Hz); 8.1 (s, OAc); 8.26 (s, NAc); 8.1–8.3 (m, CH₂)] durch Vergleich mit authentischen Proben identifiziert worden^[8].

(±)-Hyosamin (14) wird analog aus (9) mit Methylhydrazin in bislang ca. 70 % Ausbeute gewonnen.

Für sämtliche neuen Produkte liegen korrekte Elementaranalysen vor; die Strukturen sind durch zusätzliche spektroskopische Daten (IR, ¹³C-NMR, MS) gesichert.

Eingegangen am 20. Mai 1975 [Z 249a]

CAS-Registry-Nummern:

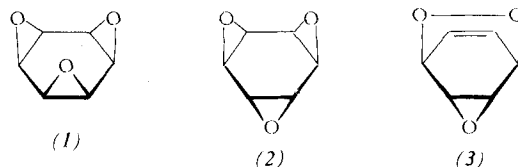
(5): 6253-27-6 / (6): 55990-87-9 / (7): 56084-57-2 / (8): 55990-88-0 / (9): 55990-89-1 / (10): 55990-90-4 / (11): 56084-58-3 / (13): 2037-48-1 / (14): 6216-02-0.

- [1] R. Schwesinger u. H. Prinzbach, *Angew. Chem.* 87, 625 (1975); *Angew. Chem. internat. Edit.* 14, Nr. 9 (1975); H. Prinzbach, R. Keller u. R. Schwesinger, *Angew. Chem.* 87, 627 (1975); *Angew. Chem. internat. Edit.* 14, Nr. 9 (1975).
- [2] Die von M. Nakajima et al. (Liebigs Ann. Chem. 689, 235 (1965)) aus Kondurit F und die von D. Dijkstra (Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 87, 161 (1968)) aus 4,6-Dinitropyrogallol entwickelten Totalsynthesen ermöglichen nur sehr geringe Ausbeuten.
- [3] T. Suami, S. Ogawa u. H. Sano, *Bull. Chem. Soc. Jap.* 43, 1843 (1970); T. Suami, S. Ogawa, N. Tanno, M. Sugura u. K. Rinehart, Jr., *J. Amer. Chem. Soc.* 95, 8734 (1973).
- [4] Wir haben auch die den Bromiden (6) und (7) entsprechenden Formiate, Alkohole, 4-Nitrobenzoate, 4-Nitro- und 2,4-Dinitrophenolate hergestellt. Lediglich der *endo*-Alkohol und die *exo*-Nitrophenolate werden stereospezifisch zu den (10) und (11) analogen *cis*-1,4-Diepoxiden oxidiert. Die letzteren setzen sich mit Hydrazin unter gleichzeitiger Substitution der Schutzgruppe zu (12) um. Dieser Alternativweg zu (13) ist jedoch im Labormaßstab eindeutig unterlegen.
- [5] Da die Mutterlauge wieder zur Äquibrierung eingesetzt wird, ist diese Trennung verlustfrei.
- [6] T. Suami, S. Ogawa, H. Uchino u. M. Uchida, *Bull. Chem. Soc. Jap.* 46, 3840 (1973); vgl. die jüngst publizierte Synthese des 2,5-Didesoxystreptamins aus *cis*-1,2:4,5-Diepoxy-cyclohexan: T. Suami, S. Ogawa, H. Uchino u. Y. Funaki, *J. Org. Chem.* 40, 456 (1975).
- [7] Es dürfte erwartet werden, daß Hydrazin in (8)/(9) bevorzugt, wenn nicht ausschließlich an C-1/C-5 angreift. Es wird derzeit noch überprüft, ob daneben eine Addition an C-2/C-4 stattfindet.
- [8] Herrn Prof. H. Paulsen und Herrn Prof. F. W. Lichtenthaler danken wir für Proben Desoxystreptamin-hydrogenchlorid bzw. Desoxystreptamin-pentaacetat.

Ergiebige Synthese des *trans*-Trioxa-tris-σ-homobenzols (*trans*-, „Benzotrioxid“)^[**]

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

cis-Trioxa-tris-σ-homobenzol (1) hat in seiner Eigenschaft als 1,2:3,4:5,6-Trisanhydro-*cis*-inosit in der Inositchemie zahlreiche neuartige Synthesen ermöglicht^[1]. Ähnliche Anwendungen lassen sich vom *trans*-Trioxid (2) (1,2:3,4:5,6-Trisanhydro-*allo*-inosit) erwarten. Allerdings ist die für (2) bekannte^[2] Synthese durch thermische Umlagerung des *exo*-Peroxids (3) aufwendig und nicht sonderlich ergiebig.



[*] 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.