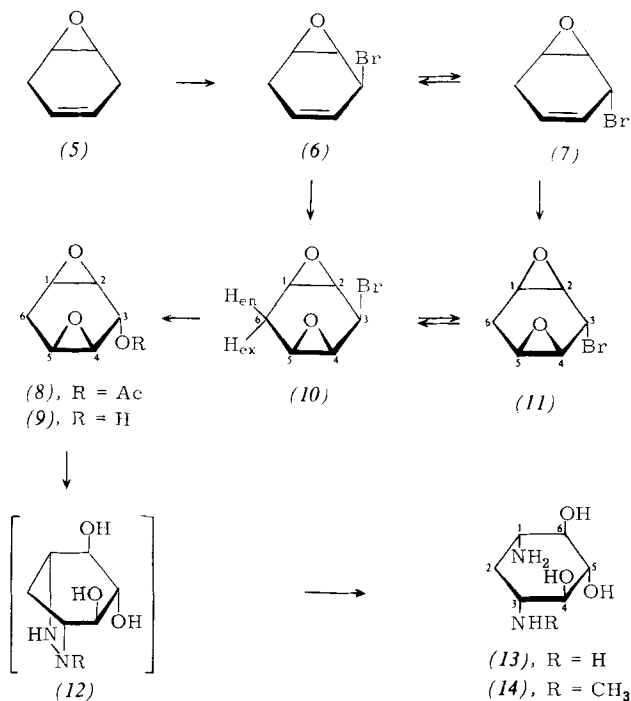


Systematische Äquilibrierungsversuche zur Anreicherung des benötigten *endo*-Bromids (6) erbrachten in Acetonitril (Katalysator Tetraäthylammoniumbromid) und Aceton (Tetrapropylammoniumbromid) ein Verhältnis (6):(7) von ca. 6:4. Entscheidend für den Wert dieser Synthese sind folgende Befunde: 1. Die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

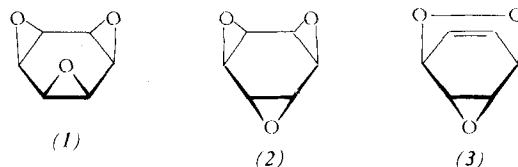
(5): 6253-27-6 / (6): 55990-87-9 / (7): 56084-57-2 / (8): 55990-88-0 / (9): 55990-89-1 / (10): 55990-90-4 / (11): 56084-58-3 / (13): 2037-48-1 / (14): 6216-02-0.

- [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 Äquilibrierung 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-Didesoxy-streptamins 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. Lichtenhaler 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^[*]

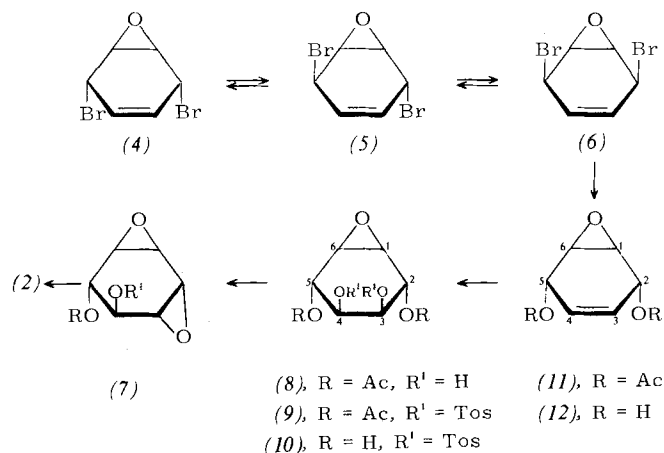
cis-Trioxa-tris-σ-homobenzol (1) hat in seiner Eigenschaft als 1,2:3,4:5,6-Trisanhydro-*cis*-inosit in der Inositchemie zahlreiche neuartige Synthesen ermöglicht^[1]. Ähnliche Anwendungen lassen sich vom *trans*-Trioxid (2) (1,2:3,4:5,6-Trisanhydro-*allo*-inosit) erwarten. Allerdings ist die für (2) 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.

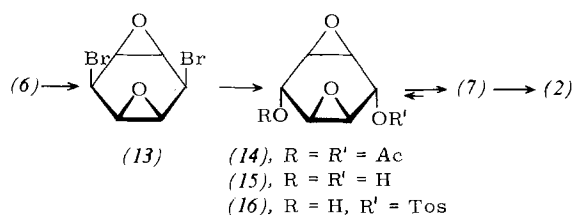
Einen vorteilhaften Zugang zu (2) haben wir jetzt mit der Reaktionsfolge (6) → (7) → (2) eröffnet^[13]. Ermöglicht wurde dies durch den Befund, daß das *endo-cis*-Dibrom-epoxycyclohexen (6) bei der Äquilibrierung mit den im Molmaßstab erhältlichen Isomeren (4) und (5) einen Gleichgewichtsanteil bis zu 40% erreichen und durch Kristallisation aus CCl₄ rein isoliert werden kann (farblose Blättchen, Fp = 134 bis 136°C)^[4]. Die zweifache Substitution (6) → (11) gelingt praktisch quantitativ (97%) – also ohne Epimerisierung oder



Allylisomerisierung – mit Tetramethylammoniumacetat in wasserfreiem Aceton (20°C, 24 h) [(11), farblose Kristalle, Fp = 80°C, ¹H-NMR (CDCl₃): τ = 4.13 (m, 3(4)-H); 4.43 (m, 2(5)-H); 6.66 (m, 1(6)-H); 7.85 (s, CH₃)]. Unter der dirigierenden Wirkung des Epoxidsauerstoffs wird bei der Oxidation mit Kaliumpermanganat in MgSO₄-gepufferter wäßrig-alkoholischer Lösung (pH ca. 8) bevorzugt das *endo-cis*-Diol (8) [¹H-NMR (CDCl₃/D₆-DMSO): τ = 4.74 (m, 2(5)-H, J_{2,3} + J_{2,4} ≈ 5 Hz); 5.82 (bd, OH, J = 5 Hz); 6.24 (st, 3(4)-H); 6.82 (bs, 1(6)-H); 7.86 (s, CH₃)] gebildet. Bei derzeit 65% Ausbeute läßt sich neben höheroxidierten Anteilen kein *exo*-Diol nachweisen.

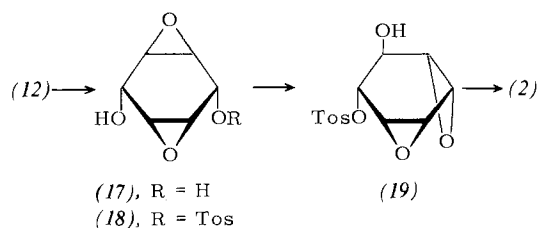
Die zweifache Tosylierung (8) → (9) (Tosylchlorid, Pyridin; farblose Kristalle, Fp = 157°C) und die spezifische Verseifung der Acetatreste (methanolische NH₃/NH₄Ac-Lösung, 20°C, DC-Kontrolle auf Monoacetat) zu (10) [farblose Kristalle, Fp = 192°C, ¹H-NMR (CDCl₃/D₆-DMSO): τ = 4.60 (d, OH, J = 6 Hz); 5.28 (m, 3(4)-H, J_{2,3} + J_{2,4} ≈ 5 Hz); 5.86 (m, 2(5)-H); 6.89 (bs, 1(6)-H); 7.58 (s, CH₃)] nach konventionellem Verfahren verlaufen jeweils mit >90% Ausbeute. Die Cyclisierung über (7) zu (2) mit dem bei der Synthese von (1) bewährten Mononatriumglykolat (THF)^[15] in einem Arbeitsgang (2.2 Äquiv. Base, 20°C) gelingt ohne nachweisbare (¹H-NMR) Konkurrenzreaktion. Das in 80–85% isolierte Produkt ist durch Schmelzpunkt und Spektrenvergleich als (2) ausgewiesen.

Um die Hydroxylierungsstufe (11) → (8) zu vermeiden, haben wir auch die Variante über (13) bis (16) untersucht. Die Epoxidation von (6) mit überschüssiger Trifluorperessigsäure (1.5 Äquiv., 0–10°C) führt trotz der sperrigen Bromreste ausschließlich zum *cis*-Diepoxid (13) [farblose Kristalle, Fp = 224°C, ¹H-NMR (D₆-DMSO): τ = 4.97 (m, 3(6)-H); 6.37 (dd, 1(5), 2(4)-H)]. Auch die Acetolyse mit Tetramethylammo-



niumacetat und die Verseifung zu den bekannten Zwischenstufen (14) und (15)^[6] verlaufen konkurrenzlos^[7]. Hingegen bleibt die Monotosylierung zu (16) auf ca. 60% beschränkt. Abträglich ist zudem, daß die Umwandlung von (16) zu (2) mit Kalium-*tert*-butanolat/THF über die „Epoxidwanderung“ zum thermodynamisch stabileren (7)^[6] nicht einheitlich ist (Ausbeute ca. 50%).

In einer weiteren Variante wird das aus (11) quantitativ hergestellte Diol (12) mit Peressigsäure (40%) zum *trans*-Diepoxid (17)^[6] oxidiert, das nach Monotosylierung [(18), farblose Kristalle, 65%, Fp = 109°C] mit CH₃ONa/THF – über (19)^[8] – zu (2) (30%) umgewandelt wird. Zwar ist die Epoxidation in hohem Maße stereoselektiv (>90%, d. h. die Hydroxygruppen überspielen den Epoxidsauerstoff in der dirigieren-



den Wirkung), die mäßigen Ausbeuten in den Folgestufen schließen diese Route zu (2) indes eindeutig aus.

Diese beiden Varianten, wenngleich für (2) nicht erste Wahl, bedeuten für die Dianhydroinosite (13)–(18) die mit Abstand besten Synthesen. Dadurch wird beispielsweise aus (15) der Antibiotika-Baustein Actinamin (*N,N'*-Dimethyl-*myo*-inoso-1,3-diamin) nach dem von Suami et al. beschrieben und bei unseren Totalsynthesen des Desoxystreptamins und Hyosamins^[9] bewährten Verfahren in hoher Ausbeute gewonnen.

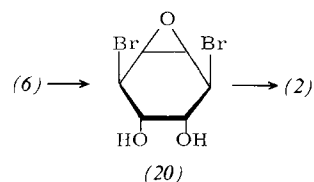
Die neuen Verbindungen (7) bis (13), (16) und (18) sind durch Elementaranalysen, IR-, MS-, ¹³C-NMR- und weitere ¹H-NMR-Daten charakterisiert.

Eingegangen am 20. Mai 1975 [Z 249b]

CAS-Registry-Nummern:

(2): 39078-13-2 / (5): 39573-56-3 / (6): 56084-54-9 / (7): 50473-94-4
 (8): 55990-81-3 / (9): 55990-82-4 / (10): 55990-83-5 /
 (11): 55990-84-6 / (12): 55990-85-7 / (13): 56084-55-0 /
 (16): 55990-86-8 / (18): 56084-56-1.

- [1] H. Prinzbach, C. Kaiser u. H. Fritz, *Angew. Chem.* 87, 248 (1975); *Angew. Chem. internat. Edit.* 14, 253 (1975); R. Schwesinger u. H. Prinzbach, *Angew. Chem.* 87, 625 (1975); *Angew. Chem. internat. Edit.* 14, Nr. 9 (1975); dort frühere Lit.
- [2] E. Vogel, H.-J. Altenbach u. C.-D. Sommerfeld, *Angew. Chem.* 84, 986 (1972); *Angew. Chem. internat. Edit.* 11, 939 (1972); C. H. Foster u. G. A. Berchtold, *J. Amer. Chem. Soc.* 94, 7939 (1972).
- [3] Der entsprechend der Synthese von (1) aus (4) geplante Zugang



ist daran gescheitert, daß (6) nicht gezielt zu (20) hydroxyliert werden konnte. Vgl. aber die Synthese von (2) aus (1) über den 1,2:3,4-Dianhydro-*epi*-inosit^[8].

- [4] (6) fällt bei der radikalischen Bromierung von 4,5-Epoxycyclohexen (NBS, CCl₄) neben (4) und (5) nur in ca. 1proz. Ausbeute an.
- [5] R. Schwesinger u. H. Prinzbach, *Angew. Chem.* 84, 990 (1972); *Angew. Chem. internat. Edit.* 11, 942 (1972).
- [6] T. Suami, S. Ogawa u. S. Oki, *Chem. Lett.* 1973, 901.
- [7] (14) wird deshalb aus (13) hergestellt, weil Diacylester des Typs (11) mit Persäuren zu komplizierten Produktgemischen reagieren.
- [8] H. Prinzbach u. H.-W. Schneider, *Tetrahedron Lett.* 1975, im Druck.
- [9] H. Prinzbach, R. Keller u. R. Schwesinger, *Angew. Chem.* 87, 626 (1975); dort frühere Lit.; *Angew. Chem. internat. Edit.* 14, Nr. 9 (1975).