

halt des Kolbens vorsichtig um. Die gaschromatographische Trennung (OV-210, Säulentemperatur 150°C) ergibt 17 mg (21 %) reines (3b).

Eingegangen am 6. Juni 1978 [Z 27]

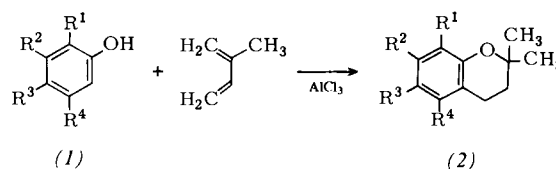


Tabelle 1. Synthese der 2,2-Dimethylchromane (2). Die Strukturen wurden durch Vergleich mit authentischem Material oder spektroskopisch gesichert.

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Kp [°C/Torr]	Ausb. [%]		Lit.-Kp
						[a]	[b]	[°C/Torr]
(a)	H	H	H	H	67–68/2	65	93	98.5/11.5 [4]
(b)	CH ₃	H	H	H	70–72/2 [c]	55	91	[5]
(c)	H	H	CH ₃	H	91–92/2 [c]	61	96	[5]
(d)	H	H	Cl	H	94–95/1 [d]	86	98	
(e)	H	OCH ₃	H	H	100–101/1	56 [e]	90	102/1 [6]
(f)	H	OCH ₃	H	OCH ₃	110–112/1	40	95	114/1 [6]
(g)	H	OH	H	CH ₃	140–143/2	51	93	138–139/1.5 [6]
(h)	CH ₃	CH ₃	OH	CH ₃	Fp = 93–94°C	64	97	Fp = 93–94°C [2]

[a] Isolierte Ausbeute, bezogen auf eingesetztes (1). [b] Ausbeute bezogen auf nicht zurückgewonnenes (1). [c] Kp in [5] nicht angegeben. [d] Korrekte C,H,Cl-Analyse für C₁₁H₁₃ClO. [e] Nebenprodukt: 5 % 5-Methoxy-2,2-dimethylchroman, Kp = 104–105°C/1 Torr.

- [1] P. Rademacher, H. Koopmann, Chem. Ber. 108, 1557 (1975).
 [2] P. Rademacher, W. Lüttke, Angew. Chem. 82, 258 (1970); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 9, 245 (1970); P. Rademacher, Spectrochim. Acta A 28, 987 (1972); Acta Chem. Scand. 26, 198 (1972).
 [3] Siehe K. Kirste, Dissertation, Universität Göttingen 1977.
 [4] W. Lwowski: Nitrenes. Interscience, New York 1970; J. P. Freeman, D. G. Pucci, G. Binsch, J. Org. Chem. 37, 1894 (1972).
 [5] Vgl. S. F. Nelson, Acc. Chem. Res. 11, 14 (1978).
 [6] P. Rademacher, Chem. Ber. 108, 1548 (1975).
 [7] A. de Meijere, Acta Chem. Scand. 20, 1093 (1965).

Selektivität bei Reaktionen zwischen Metallphenolaten und Isopren; einfache Synthese von 2,2-Dimethylchromanen^[**]

Von Luciana Bolzoni, Giovanni Casiraghi, Giuseppe Casnati und Giovanni Sartori^[*]

Isopren ist ein einfaches, leicht erhältliches und billiges Reagens; die regiochemische Kontrolle seiner Umsetzungen

mit Phenol oder einfachen Phenol-Derivaten ist jedoch immer noch ein ungelöstes Problem^[1,2]. Wir haben jetzt gefunden, daß die direkte Reaktion von Phenolen (1) mit Isopren unter ungewöhnlichen Friedel-Crafts-Bedingungen im allgemeinen hochselektiv zu 2,2-Dimethylchromanen (2) führt (siehe Tabelle 1). So lieferte die Reaktion einer 1:1:1-Mischung von Phenol, Kaliumphenolat und AlCl₃ mit Isopren in Benzol bei Raumtemperatur 63–65 % 2,2-Dimethylchroman (2a) neben Spuren (< 1 %) *p*-Isopentenylphenol. Etwa 30 % Phenol reagierten nicht; außerdem entstanden Spuren *o*-Isopentenylphenol und 2–3 % 6-Isopentenyl-2,2-dimethylchroman.

Eisen(III)- und Zinn(IV)-chlorid sind weniger wirkungsvolle Katalysatoren als Aluminiumchlorid (Tabelle 2, Nr. 2 und 3). Das optimale Molverhältnis von Phenol zu Phenolat und AlCl₃ beträgt nahezu 1:1:1. Wenn eines dieser drei Reagentien fehlt, nimmt die Ausbeute drastisch ab (Nr. 4–6). Mit Natrium-, Lithium- oder Aluminiumphenolat statt Kaliumphenolat verringert sich die Spezifität (Nr. 7–9). In etherähnlichen Lösungs-

Tabelle 2. Reaktion von Phenol, Phenolaten und Lewis-Säuren mit Isopren unter vergleichbaren Bedingungen bei 19 ± 0.5°C.

Nr.	PhOH [mol]	PhOM M ⁺ [mol]	Lewis-Säure [mol]	Lösungsmittel, Zusätze [a]	Umsatz [%] [b]	(2a), Ausb. [%] [b]
1	1.0	K ⁺ (1.0)	AlCl ₃ (1.0)	Benzol	71	68
2	1.0	K ⁺ (1.0)	FeCl ₃ (1.0)	Benzol	10	5
3	1.0	K ⁺ (1.0)	SnCl ₄ (1.0)	Benzol	55	25
4	—	K ⁺ (1.0)	AlCl ₃ (1.0)	Benzol	38	15
5	1.0	—	AlCl ₃ (1.0)	Benzol	2.0	N
6	1.0	K ⁺ (1.0)	—	Benzol	1.5	N
7	1.0	Na ⁺ (1.0)	AlCl ₃ (1.0)	Benzol	25	15
8	1.0	Li ⁺ (1.0)	AlCl ₃ (1.0)	Benzol	40	22
9	1.0	Al ³⁺ (0.3) [c]	AlCl ₃ (1.0)	Benzol	46	30
10	1.0	K ⁺ (1.0)	AlCl ₃ (1.0)	Ether	1.5	N
11	1.0	K ⁺ (1.0)	AlCl ₃ (1.0)	Benzol + TMEDA [d]	0.0	N
12	1.0	K ⁺ (1.0)	AlCl ₃ (1.0)	Benzol + Krone [d]	0.0	N

[a] Ether = Diethylether, TMEDA = Tetramethylethyldiamin, Krone = Dibenzo[18]krone-6. [b] Durch GLC-Analyse bestimmt (Se 30, 5 % auf Chromosorb W, ca. 3.2 mm × 2.44 m, 120°C). N = nicht nachweisbar. [c] 0.3 mol (PhO)₃Al. [d] 1 mol Zusatzstoff pro mol PhOM.

[*] Dr. L. Bolzoni, Dr. G. Casiraghi, Prof. G. Casnati, Dr. G. Sartori
 Istituto di Chimica Organica dell'Università
 Via D'Azeglio 85, I-43100 Parma (Italien)

[**] Diese Arbeit wurde zum Teil vom Consiglio Nazionale delle Ricerche unterstützt.

mitteln oder bei Zusatz von Komplexbildnern unterbleibt die Reaktion (Nr. 10–12).

Dies ist nicht das erste Beispiel für eine variable Orientierung und für die Abhängigkeit der Ausbeuten von den Reaktionsbe-

dingungen bei Prozessen, an denen Komplexe zwischen Phenolen und Lewis-Säuren oder Metallphenolaten beteiligt sind^[7], doch zeichnet sich diese Reaktion durch besondere Anwendungsbreite und Selektivität aus. Als Beispiel für mögliche Weiterentwicklungen sei die Synthese von 2-Methyl-2-(4-methyl-3-pentenyl)chroman aus Phenol und Myrcen genannt ($K_p = 90^\circ\text{C}/0.01$ Torr (Kugelrohrdestillation), Ausb. ca. 60 %).

Arbeitsvorschrift

Eine Aufschlammung von jeweils 0.1 mol Phenol (1a), Kaliumphenolat^[3] und AlCl_3 in Benzol wurde unter Rückfluß und Rühren 10 min erhitzt. Die erhaltene farblose Lösung wurde auf oder unter 20°C gekühlt und mit einer Lösung von 0.2 mol Isopren in Benzol mit gleichförmiger Geschwindigkeit (ca. 0.04 mol h^{-1}) versetzt. Nach vollständiger Zugabe läßt man die Mischung über Nacht stehen, verdünnt mit einer gesättigten wäßrigen NH_4Cl -Lösung und extrahiert mit Ether. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird (2a) durch Chromatographie des Rückstandes an einer kurzen Silicagel-Säule (100 g) mit Hexan isoliert. – Diese Vorschrift kann unverändert auf eine Fülle substituierter Phenole übertragen werden.

Eingegangen am 15. Juni 1978 [Z 28]

CAS-Registry-Nummern:

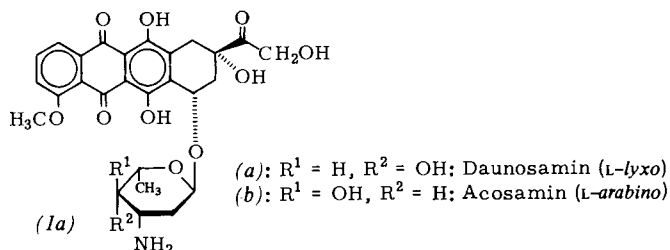
(1a): 108-95-2 / (1b): 95-48-7 / (1c): 106-44-5 / (1d): 106-48-9 / (1e): 150-19-6 / (1f): 500-99-2 / (1g): 504-15-4 / (1h): 700-13-0 / (2a): 1198-96-5 / (2b): 23446-51-7 / (2c): 23446-57-3 / (2d): 67523-55-1 / (2e): 20052-58-8 / (2f): 67523-56-2 / (2g): 1746-16-3 / (2h): 950-99-2 / Isopren: 78-79-5.

- [1] A. R. Bader, W. C. Bean, J. Am. Chem. Soc. 80, 3077 (1958); K. C. Dewhirst, F. F. Rust, J. Org. Chem. 28, 798 (1963); R. Verhè, N. Schamp, Experientia 29, 784 (1973); K. Suga, S. Watanabe, H. Kikuchi, K. Hijikato J. Appl. Chem. 20, 175 (1970).
[2] J. L. G. Nilsson, H. Sievertsson, H. Selander, Acta Chem. Scand. 22, 3160 (1968).
[3] In situ aus Phenol und Kalium erzeugt.
[4] L. I. Smith, H. E. Ungnade, W. W. Prichard, J. Org. Chem. 4, 358 (1939).
[5] A. Pochini, R. Marchelli, V. Bocchi, Gazz. Chim. Ital. 105, 1245 (1975).
[6] P. R. Iyer, G. D. Shah, Indian J. Chem. 6, 227 (1968).
[7] P. A. Wehrli, R. I. Fryer, W. Metlesics, J. Org. Chem. 36, 2910 (1971); G. Casiraghi, G. Casnati, G. Puglia, G. Sartori, G. Terenghi, Synthesis 1977, 122; A. J. Kolka, J. P. Napolitano, G. G. Ecke, J. Org. Chem. 21, 712 (1956); J. Wolters: Ortho-alkylierung van Fenolen. Drukkerij Bronderf-Offset N.V., Rotterdam 1970.

Ein leistungsfähiges Syntheseprinzip für Aminozucker vom Daunosamin-Typ^[**]

Von Ingolf Dyong und Reinhard Wiemann^[*]

Daunosamin (3-Amino-2,3,6-tridesoxy-L-lyxo-hexose) und seine Konfigurationsisomere sind als Glycone antineoplastisch wirksamer Anthracycline von besonderem Interesse: u. a. bleibt bei Inversion an C-4 des Kohlenhydrats im Adriamycin (1a) dessen Antitumor-Aktivität erhalten, während seine Toxizität gegen Myocard-Zellen fast völlig verloren gegangen ist^[1].



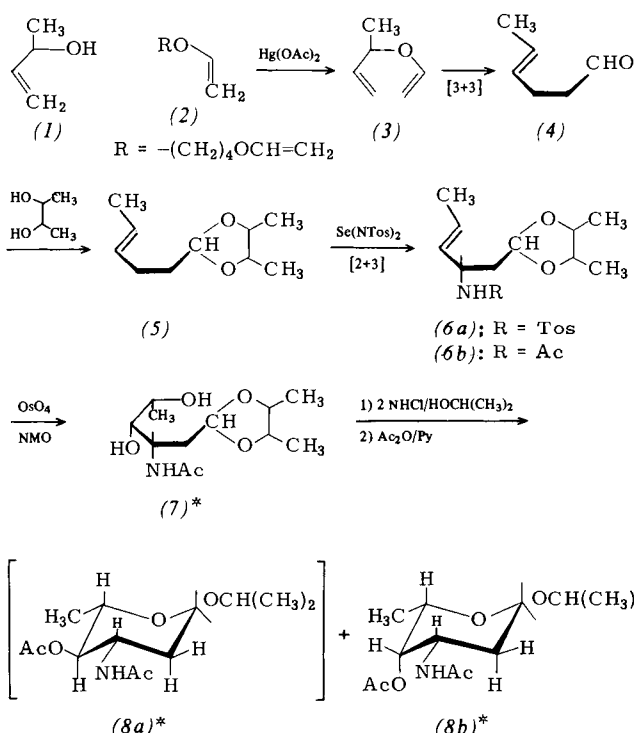
[*] Prof. Dr. I. Dyong, Dipl.-Chem. R. Wiemann
Organisch-chemisches Institut der Universität
Orléans-Ring 23, D-4400 Münster

[**] 17. Mitteilung über Synthesen biologisch wichtiger Kohlenhydrate. Diese Arbeit wurde vom Landesamt für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. – 16. Mitteilung: I. Dyong, H. Bendlin, Chem. Ber., im Druck.

Die Bemühungen um leistungsfähige Synthesen für Daunosamin^[2], Acosamin^[3a], Ristosamin (L-ribo)^[3b] und das xylo-Isomer lassen bisher viele Wünsche offen. Als bester Zugang zum Daunosamin gilt zur Zeit die Synthese^[2b] aus Methyl-4,6-O-benzyliden-2-desoxy- α -D-erythro-hexopyranosid-3-ulose^[4]. Für die Darstellung von Antibioticamodellen des Daunomycin-Typs haben wir nach einem neuen Weg zu Daunosamin gesucht.

Die Kombination von sigmatroper Umlagerung eines Allyl-vinyl-ethers, allylischer Aminierung des daraus resultierenden 4-Hexenals und dessen cis-Hydroxylierung erwies sich als sehr gut geeignet.

3-Buten-2-ol (1) reagiert nach dem Umetherungs-Verfahren von Watanabe und Conlon^[5] mit 1,4-Bis(vinylloxy)butan (2)/Quecksilberacetat zum Allyl-vinyl-ether (3)^[6]. Dessen Claisen-Umlagerung gibt das trans-4-Hexenal (4), das ohne Isolierung mit racem. 2,3-Butandiol in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure zum Acetal (5) umgesetzt wird. Die Reaktionsfolge (1) \rightarrow (5) [Gesamtausbeute 65 %] liefert in einem Ansatz bis zu 70 g (5). Allylische Aminierung von 10 g-Anteilen des Acetals (5) mit Selen/wasserfreiem Chloramin-T bei Raumtemperatur in Methylenchlorid^[7] führt neben wenig 6-Tosylamino-Derivat [ca. 10 %] zum 4-Tosylamino-DL-glycero-acetal (6a) [Fp = $70\text{--}72^\circ\text{C}$, Ausb. 60 %]. Abspaltung des Toluolsulfonyl-Restes mit Natrium in flüssigem Ammoniak aus (6a) und N-Acetylierung mit Acetanhydrid/Methanol gibt das 4-Acetylamino-acetal (6b) [Sirup, Ausb. 80 %]. Die cis-Hydroxylierung von (6b) mit katalytischen Mengen Osmiumtetroxid in Gegenwart von N-Methylmorpholin-N-oxid (NMO)^[8] führt zum Gemisch der DL-lyxo/-xylo-konfigurierten Amino-diole (7) [Ausb. 96 %], wobei aus sterischen Gründen die Bildung des lyxo-Isomers bevorzugt sein sollte. Die Schutzgruppe in (7) läßt sich mit 2N HCl abspalten. Entfer-



* Bei (7) und (8) sind nur die L-Formen angegeben

nung der Säure durch mehrfaches Eindampfen mit 2-Propanol und Acetylierung ergibt die N,O-acetylierten Isopropyl-glycoside (8a,b) [Ausb. 70 %], von denen das DL-lyxo-Epimer (Isopropyl-3-N-acetyl-4-O-acetyl-DL-daunosaminid) (8b) sofort aus Essigester/Petrolether kristallisiert [Fp = $148\text{--}151^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.99$, dd (4-H), $^3J_{3,4} = 4$ Hz;