

Polyhydroxyamine via Diensynthese mit Nitrosoverbindungen, X<sup>1)</sup>

## ***trans*-5,6-Dimethoxy-1,3-cyclohexadien als Edukt bei der Synthese von Vorstufen optisch aktiver Streptamine**

Heinz Braun, Konrad Klier, Günter Kresze\*, Mahmoud Sabuni, Oleg Werbitzky und Johannes Winkler

Organisch-chemisches Institut der Technischen Universität München,  
Lichtenbergstraße 4, D-8046 Garching

Eingegangen am 31. Januar 1986

Die Darstellung und Diels-Alder-Reaktionen der Titelverbindung **3** mit  $\alpha$ -Chlornitrosoverbindungen (**4**, **7**) werden beschrieben. Bei Verwendung des Androstanderivats **7** erhält man hochstereoselektiv das Addukt (+)-**5a**, dessen optische Reinheit nach verschiedenen Verfahren vergleichend bestimmt wird.

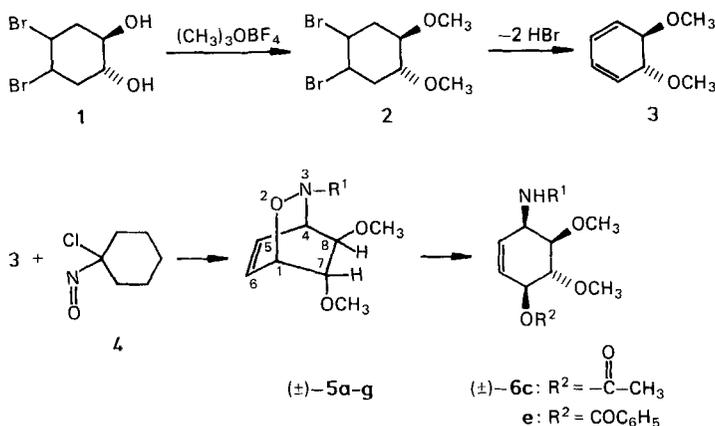
### **Polyhydroxyamino Compounds via Diene Synthesis with Nitroso Compounds, X<sup>1)</sup>. – *trans*-5,6-Dimethoxy-1,3-cyclohexadiene as Educt for the Synthesis of Optically Active Streptamine Precursors**

The synthesis and Diels-Alder reactions of the title compound **3** with  $\alpha$ -chloronitroso compounds (**4**, **7**) are described. Reaction with the androstane derivative **7** leads highly stereoselectively to the adduct (+)-**5a**. The enantiomeric excess of this product was determined using several methods, the advantages and disadvantages of which are described.

Im Rahmen unserer Arbeiten über die Synthese von Streptamin-Analogen, die sowohl aufgrund ihrer biologischen Aktivität<sup>2)</sup> als auch als potentielle Edukte bei Mutasyntesen<sup>3)</sup> von Aminoglycosid-Antibiotika Interesse beanspruchen, haben wir bisher im ersten Syntheseschritt 1,3-Cyclohexadien<sup>4)</sup>, *trans*-5,6-Diacetoxy-1,3-cyclohexadien<sup>5)</sup> sowie 5-Hydroxy-6-*N*-substituierte Derivate<sup>1)</sup> als Edukte bei der Diels-Alder-Reaktion mit  $\alpha$ -Chlornitrosoverbindungen eingesetzt. In dieser Mitteilung beschreiben wir die Verwendung des bisher unbekanntes *trans*-5,6-Dimethoxy-1,3-cyclohexadiens (**3**) als Edukt bei der Diels-Alder-Reaktion. Im weiteren Verlauf unserer Synthesen werden successive Acyloxy- und Acylaminogruppen am Cyclohexanring eingeführt. **3** als Edukt besitzt den Vorteil, daß eine selektive Abspaltung der verschiedenen OH- bzw. NH<sub>2</sub>-Schutzgruppen möglich ist<sup>6)</sup>. Ferner war von Interesse, unter Verwendung von **3** Verfahren zur asymmetrischen Diels-Alder-Reaktion, die wir vor kurzem ausarbeiteten<sup>7,8)</sup>, an einem substituierten Cyclohexandien-Derivat zu erproben. Wir haben schließlich an diesem Beispiel verschiedene Verfahren zur Bestimmung der optischen Ausbeute verglichen.

**3** wurde ausgehend von 1,2-Dibrom-*trans*-4,5-dihydroxycyclohexan<sup>9,10</sup> (**1**) durch Methylierung mit Trimethyloxonium-tetrafluorborat zu **2** und Dehydrobromierung nach der Methode von Platt und Ösch<sup>10</sup>) in sehr guter Rohausbeute gewonnen; die Reinigung durch Destillation ist verlustreich.

Schema 1



5/6	a	b	c	d	e	f	g
$\text{R}^1$	$\text{H} \cdot \text{HCl}$	$\text{H}$	$\text{CH}_3\text{CO}$	$\text{CF}_3\text{CO}$	$\text{H}_5\text{C}_6\text{CO}$		

Die Diels-Alder-Reaktion von **3** mit 1-Chlor-1-nitrosocyclohexan (**4**) bei  $-20^\circ\text{C}$  verläuft sehr viel glatter als die des entsprechenden Diacetyloxycyclohexadiens<sup>5</sup>) und liefert ein Cycloaddukt, das in guter Ausbeute als Hydrochlorid  $(\pm)$ -**5a** aus der Reaktionslösung ausfällt.

Das <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von  $(\pm)$ -**5a** zeigt nur *einen* Satz von Signalen, d. h. von den beiden prinzipiell möglichen diastereomeren Addukten wird – im Rahmen der Meßgenauigkeit – nur eines gebildet. Das 200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zeigt zwei  $\text{CH}_3\text{O}$ -Signale und sechs getrennte Signale der Ringprotonen, die mittels SFORD-Experimenten eindeutig zuzuordnen sind (vgl. exp. Teil).

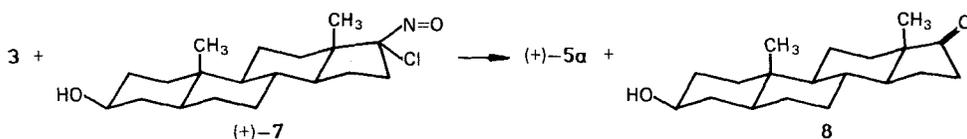
Nach den chemischen Verschiebungen (die *endo*-ständigen Protonen bzw. Methoxygruppen sind infolge des Anisotropieeffekts der Doppelbindung stärker abgeschirmt als ihre *exo*-ständigen Pendants) und nach Aussage der Kopplungskonstanten ( $J_{1,7} \approx 4$ ,  $J_{4,5} \approx 2.5$  und  $J_{7,8} < 1.5$  Hz), die an den SFORD-Spektren gemessen wurden, ist  $(\pm)$ -**5a** als *anti*-7,*syn*-8-Dimethoxyverbindung aufzufassen. Die diastereoselektive Bildung von *anti*-7,*syn*-8-disubstituierten bicyclischen Ad-

dukten hatten wir auch schon früher bei analogen Diels-Alder-Reaktionen beobachtet<sup>1,5)</sup>.

**5a** kann entweder mit Zinkstaub/Säure oder nach Benzoylierung mit Al-Amalgam<sup>11)</sup> zu Aminocyclohexenolderivaten reduziert werden. Auf diesem Wege wurde das Diacetylderivat ( $\pm$ )-**6c** und das Benzoylderivat ( $\pm$ )-**6e** dargestellt.

Führt man die Diels-Alder-Reaktion von **3** mit 17 $\alpha$ -Chlor-3 $\beta$ -hydroxy-17 $\beta$ -nitroso-5 $\alpha$ -androstan (**7**) durch, das aus Epiandrosteron-(**8**)-oxim<sup>12)</sup> leicht zugänglich ist<sup>6)</sup>, so erhält man mit 95% Ausbeute ein optisch aktives Addukt-Hydrochlorid ( $\pm$ )-**5a** ( $[\alpha]_D^{20} = +22$ ; ( $c = 5.0, \text{CH}_3\text{OH}$ )). Das als chirales Hilfsreagens benutzte Epiandrosteron (**8**) kann in 76proz. Ausbeute zurückgewonnen werden.

Schema 2



Bei der Bestimmung der optischen Reinheit dieser Verbindung haben wir verschiedene Verfahren angewandt und ihre Vor- und Nachteile verglichen:

1) Die Umsetzung von ( $\pm$ )-**5a** mit dem Mosher-Reagens (3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenylpropionylchlorid „MTPA“-Chlorid) führte zu einem Derivat **5g**, das in den <sup>1</sup>H- und <sup>19</sup>F-NMR-Spektren mehr als die zu erwartende Zahl an Signalen, wahrscheinlich von Rotameren um die Amid-C–N-Bindung, zeigte. Daher war diese Methode in unserem Fall ungeeignet zur Bestimmung der optischen Ausbeute.

2) Wie bei dem Cyclohexadien-Addukt<sup>6)</sup> – wenngleich mit geringerer Genauigkeit – konnte diese Bestimmung jedoch bei dem D-10-Camphersulfonylderivat **5f** durchgeführt werden: das racemische Sulfonamid zeigt im 200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zwei Signale für den A-Teil des AB-Systems der 10'-Methylengruppe und zwei Singulets für die 8'-CH<sub>3</sub>-Gruppe mit jeweils gleicher Intensität, das Derivat des durch asymmetrische Synthese erhaltene Addukts ( $\pm$ )-**5a** besitzt nur *einen* Satz der entscheidenden Signale. Hieraus kann auf eine optische Ausbeute von >90% bei der asymmetrischen Diels-Alder-Reaktion geschlossen werden. Für die Anwendung dieser Methode ist hinderlich, daß die Derivatisierung in jedem speziellen Fall einer Optimierung bedarf, um die für eine sichere Bestimmung notwendigen fast quantitativen Ausbeuten zu erzielen (Voraussetzung: NMR-Intensitäten bei dem racem. Derivat = 1 : 1!).

3) An Kapillarsäulen mit schwach polaren Trennphasen wie OV 1701 erfolgt eine vollständige Auftrennung der Diastereomeren von **5g** (optische Reinheit 91.4 ± 0.5%, bezogen auf die Reproduzierbarkeit der Integration). Die Auswertung wurde mittels GC/MS-Kopplung und Integration des Molekülpeaks bei Isobutan-Cl vorgenommen, so daß nur Substanzen derselben Masse mit übereinstimmenden Retentionszeiten störend wirken könnten.

Nach derselben Methode wurde auch das früher<sup>6)</sup> beschriebene Addukt aus der Reaktion von Cyclohexadien und (+)-**7** untersucht. Die durch Veresterung mit (*S*)-MTPA gebildeten Diastereomeren trennten sich bereits auf einer Kapillarsäule mit unpolare OV 1-Phase, die optische Reinheit ergab sich zu 98.6 ± 0.5% in Übereinstimmung mit der früheren NMR-spektroskopischen Messung.

4) Bei **5b** und verschiedenen Derivaten wurde die optische Reinheit auch durch Gaschromatographie an einer chiralen (mit Chirasil<sup>®</sup>-L-Val belegten) Kapillarsäule bestimmt. Die Derivate **5c** und **5d** konnten hier mit einer Auflösung von 94 bzw. 97% getrennt werden, die relativen Retentionen betragen in beiden Fällen  $\alpha = 1.04$ . Die Messungen an optisch aktiven **5c** ergaben eine optische Reinheit von  $83.7 \pm 0.5\%$ , die an **5d**  $84.2 \pm 0.5\%$ . Die im Vergleich zu den anderen Bestimmungen kleineren Werte können dadurch erklärt werden, daß hier Nebenprodukte der Reaktion zufälligerweise zusammen mit dem im Unterschuß vorhandenen Enantiomeren eluiert werden. Da die Messungen hier nicht mittels GC/MS-Kopplung vorgenommen werden konnten, ist eine Störung auch durch nicht-isomere Verbindungen möglich.

Vor kurzem hat Schurig<sup>13)</sup> auf die Bedingtheiten der Bestimmung optischer Ausbeuten hingewiesen. Unsere eigenen Erfahrungen zeigen, daß sowohl bei den NMR- als auch bei den chromatographischen Verfahren mit Hilfe von diastereomeren Derivaten stets die Überprüfung der 1 : 1-Intensitätsverhältnisse der Meßwerte bei den racem. Verbindungen dokumentiert werden sollte. Bei GC-Methoden sollte möglichst die GC/MS-Kopplung zum Nachweis zufälliger Fehler durch nichtisomere Nebenprodukte angewandt werden.

Da das Edukt **3** chiral ist und als Racemat eingesetzt wird, ist die Diels-Alder-Reaktion als kinetische Racematspaltung anzusehen. Wie danach zu erwarten, zeigte das zurückgewonnene **3** (das im Überschuß eingesetzt wurde), einen endlichen Drehwert.

Wie bei Cyclohexadien, verläuft auch bei dem Dimethoxyderivat **3** die Diels-Alder-Reaktion mit der Steroid-Nitrosoverbindung im Rahmen der Meßgenauigkeit hoch stereoselektiv. Damit sind optisch aktive Konduramine, Inosamine und Streptamine nach den von uns schon früher allgemein ausgearbeiteten Verfahren zugänglich. Über diese weiteren Syntheseschritte werden wir gesondert berichten.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* (SFB 145) und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die wertvolle Hilfe, Herrn Prof. Dr. E. Vogel, Köln, danken wir sehr für die Überlassung von 1,4-Cyclohexadien, Herrn Prof. E. Beyer, Tübingen, für die Überlassung der Chirasil-Säule.

## Experimenteller Teil

Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach den üblichen Methoden gereinigt. — <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: Bruker WP 200, Tetramethylsilan interner Standard. — <sup>13</sup>C-NMR-Spektren: Jeol-JNM-FX 60 bzw. JNM-FX 90, Tetramethylsilan bzw. Dioxan interner Standard. — Kapillargaschromatographische Messungen: Fractovap 2350 der Fa. Carlo Erba. — Drehwerte: Perkin-Elmer-Polarimeter (Modell 141, 1-dm-Küvette). — Schmelzpunkte: Apparat nach Tottoli, Fa. Büchi, unkorrigiert.

1,2-Dibrom-trans-4,5-dimethoxycyclohexan (**2**): 27.20 g (0.10 mol) 1,2-Dibrom-trans-4,5-dihydroxycyclohexan (**1**)<sup>9,10)</sup> werden mit 30.36 g (0.205 mol) Trimethyloxonium-tetrafluoroborat in 500 ml trockenem Dichlormethan unter Stickstoff **3 d** bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 5 ml Methanol wird filtriert und das Filtrat mit 100 ml 10proz. Natriumcarbonatlösung versetzt. Die wäßrige Phase wird zweimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Durch Umkristallisation aus Ethanol/Hexan/Dichlormethan (1 : 1 : 0.3)

erhält man 27.8 g (92%) farblose Kristalle vom Schmp. 59°C. — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.23–2.55 (m, 4H, 3-, 6-H), 3.40 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.43–3.55 (m, 2H, 4-, 5-H), 4.32–4.46 (m, 2H, 1-, 2-H). — <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 35.2 (C-3, -6), 52.2 (C-1, -2), 57.2 (OCH<sub>3</sub>), 77.8 (C-4, -5). C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (302.0) Ber. C 31.82 H 4.67 Gef. C 31.92 H 4.64

*racem. trans-5,6-Dimethoxy-1,3-cyclohexadien* [(±)-**3**]: 30.2 g (0.10 mol) **2** werden bei 115°C zu 300 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPTA), 17 g Lithiumcarbonat und 10.5 g Lithiumchlorid gegeben und 2.5 h unter Stickstoff gerührt. Nach Abkühlen werden 200 ml Ether zugegeben, und es wird mit 7proz. Salzsäure neutralisiert. Die wäßrige Phase wird mehrmals mit Ether extrahiert, die organischen Phasen werden mit einer 2.5proz. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Rohausb. 13.3 g (95%). Die Destillation ist verlustreich: Sdp. 65°C/15 Torr (15.3 kPa), Reinausb. 8.0 g (57%). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.42 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 4.12 (mc, 2H, 5-, 6-H), 5.9 (mc, 4H, olefin. Protonen). — <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 79.7 (C-5, -6), 124.3 und 127.2 (sp<sup>2</sup>-C-Atome).

C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> (140.2) Ber. C 68.55 H 8.63 Gef. C 68.20 H 8.29

*racem. anti-7,syn-8-Dimethoxy-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en* [(±)-**5b**]

*Hydrochlorid* [(±)-**5a**]: Die Lösung von 13.10 g (93.4 mmol) frisch destilliertem **3** und 13.13 g (89 mmol) frisch destilliertem 1-Chlor-1-nitrosocyclohexan (**4**) in einem Gemisch aus 40 ml Ether und 13 ml Ethanol wird 4 d bei -20°C stehengelassen. Dabei fällt kristallisiertes **5a** aus, das abgesaugt, mit Ether gewaschen und aus Ethanol/Ether (1 : 3) umkristallisiert wird. Ausb. 14.50 g (72%); Schmp. 169°C (Zers.). — 200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>CN/D<sub>2</sub>O): δ = 6.78 (mc, 1H, 6-H), 6.65 (mc, 1H, 5-H), 5.08 (mc, 1H, 1-H), 4.89 (mc, 1H, 4-H), 3.64 (mc, 1H, *syn*-H), 3.47 (s, 3H, *syn*-8-OCH<sub>3</sub>), 3.40 (mc, 1H, *anti*-8-H), 3.37 (s, 3H, *anti*-OCH<sub>3</sub>), NH-Signal infolge H/D-Austausch nicht beobachtbar. — <sup>13</sup>C-NMR (D<sub>2</sub>O): δ = 54.9 (C-4), 59.0 und 59.5 (2 OCH<sub>3</sub>), 73.1 (C-1), 79.7 (C-7, -8), 130.0 und 137.1 (C-5, -6).

C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O (225.7) Ber. C 42.57 H 7.14 N 6.20  
Gef. C 42.51 H 7.24 N 6.24

*Freie Base* [(±)-**5b**]: Aus dem Hydrochlorid, in CHCl<sub>3</sub> suspendiert, durch Zusatz von festem Natriumhydroxid. Nach Abfiltrieren, Einengen und Sublimation Schmp. 39°C (geschlossene Kapillare). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.11 (mc, 1H, *anti*-8-H), 3.35 (s, 3H, *anti*-7-OCH<sub>3</sub>), 3.42 (s, 3H, *syn*-8-OCH<sub>3</sub>), 4.48 (mc, 1H, *syn*-7-H), 3.96 (mc, 1H, 4-H), 4.53 (mc, 1H, 1-H), 5.15 (breit, 1H, NH), 6.58\* (mc, 1H, 5-H), 6.40\* (mc, 1H, 6-H). — <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 53.2 (C-4), 56.3 und 56.7 (2 OCH<sub>3</sub>), 68.1 (C-1), 79.8/81.1 (C-7, -8), 130.1/131.1 (C-5, -6).

C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> (171.2) Ber. C 56.12 H 7.65 N 8.18 Gef. C 56.29 H 7.91 N 8.21

*Acetylderivat* (±)-**5c**: Schmp. 46°C (Ether/Pentan 2 : 1). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.26 (mc, 1H, *anti*-8-H), 3.41 (s, 3H, *anti*-7-OCH<sub>3</sub>), 3.45 (s, 3H, *syn*-8-OCH<sub>3</sub>), 3.61 (mc, 1H, *syn*-7-H), 4.76 (mc, 1H, 1-H), 5.55 (mc, 1H, 4-H), 6.48\* (mc, 1H, 6-H), 6.62\* (mc, 1H, 5-H). — <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.0 (CCH<sub>3</sub>), 49.0 (C-4), 56.7 (2 OCH<sub>3</sub>), 71.7 (C-1), 80.0/81.4 (C-7, -8), 130.5/131.1 (C-5, -6), 171.0 (C=O).

C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> (213.2) Ber. C 56.33 H 7.09 N 6.57 Gef. C 56.37 H 7.05 N 6.66

*Trifluoracetylderivat* (±)-**5d**: Eine Lösung von 7.0 g (33.7 mmol) (±)-**5a** in 50 ml Dichlormethan wurde mit 3 ml Pyridin, dann mit 22.5 g (99.6 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid versetzt und 15 h bei Raumtemp. gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden im Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand wurde in 200 ml Chloroform aufgenommen und die

Lösung je zweimal mit verd. Salzsäure, 5proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen ( $\text{MgSO}_4$ ) und Entfernen des Lösungsmittels blieb ein gelbes, viskoses Öl zurück, das durch Sublimation im Hochvak. und anschließende Kristallisation aus Ether gereinigt wurde. Farblose Kristalle (27.7 g, 85%), Schmp. 42°C. —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.32$  (mc, 1H, *anti*-8-H), 3.41 und 3.45 (s, je 3H, 2  $\text{OCH}_3$ ), 3.66 (mc, 1H, *syn*-7-H), 4.89 (mc, 1H, 1-H), 5.53 (mc, 1H, 4-H), 6.6 (mc, 2H, 5-, 6-H). —  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 50.8$  (C-4), 56.8 (2  $\text{OCH}_3$ ), 72.7 (C-1), 79.4\* und 81.5\* (C-7 bzw. C-8), 129.9\*\* und 132.1\*\* (C-5 bzw. C-6), 116.3 (q,  $^1J_{\text{C,F}}$  287 Hz,  $\text{CF}_3$ ), 153.6 (q,  $^2J_{\text{C,F}}$  = 38 Hz, C=O).

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_4$  (267.2) Ber. C 44.95 H 4.53 N 5.24 Gef. C 45.09 H 4.53 N 5.33

*Benzoylderivat* ( $\pm$ )-**5e**: Schmp. 64°C (Ether/Pentan 2 : 1). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.25$  (breit, 1H, *anti*-8-H), 3.41 (s, 3H, *anti*-7- $\text{OCH}_3$ ), 3.43 (breit, 3H, *syn*-8- $\text{OCH}_3$ ), 3.71 (mc, 1H, *syn*-7-H), 4.83 (mc, 1H, 1-H), 5.56 (breit, 1H, 4-H), 6.50 (mc, 1H, 6-H), 6.63 (breit, 1H, 5-H), 7.40 (mc, 3H, Aromaten-H), 7.68 (mc, 2H, Aromaten-H). —  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 51.9$  (Koaleszenzverbreiterung, C-4), 56.9 (2  $\text{OCH}_3$ ), 71.6 (C-1), 79.5\*, 81.6\* (C-7, -8), 127.9 bis 134.3 (sechs Signale des Phenylrestes und der olefin. C-Atome), 169.4 (C=O).

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4$  (275.3) Ber. C 65.44 H 6.22 N 5.09 Gef. C 65.32 H 6.26 N 5.15

(+)-*anti*-7,*syn*-8-Dimethoxy-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en [(+)-**5a**]: Zu einer Lösung von 1.25 g (3.68 mmol) 17 $\alpha$ -Chlor-3 $\beta$ -hydroxy-17 $\beta$ -nitroso-5 $\alpha$ -androstan [(+)-**7**] in 20 ml Chloroform werden bei -30°C 5.14 g (36.7 mmol) **3** und 1.2 g Methanol gegeben. Die blaue Lösung wird 10 d bei -18°C stehengelassen, wobei Entfärbung eintritt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels bei  $10^{-3}$  Torr und Raumtemp. wird das überschüssige **3** durch Destillation bei 25°C zurückgewonnen. Der feste Rückstand wird mit 50 ml Chloroform und 75 ml 5proz. Salzsäure versetzt und die Mischung 2 d bei Raumtemp. gerührt. Aus der Chloroformphase wird dann 5 $\alpha$ -Androstan-3 $\beta$ -ol-17-on (76% Ausb.) gewonnen, die wäßrige Phase ergibt beim Eindampfen 723 mg (87%) (+)-**5a**, Schmp. 165°C (Zers.),  $[\alpha]_D^{20} = +22$  (c = 5.0, Methanol).

*D*-10-Camphersulfonylderivat **5f**: Zu einer Lösung von 260 mg (1.25 mmol) ( $\pm$ )-**5a** in 10 ml Pyridin werden 183 mg (1.50 mmol) 4-(Dimethylamino)pyridin gegeben, dann wird auf 60°C erwärmt. Nach Zugabe von 339 mg (1.35 mmol) *D*-10-Camphersulfonylchlorid, gelöst in 10 ml  $\text{CHCl}_3$ , wird 3 h bei 60°C und anschließend 48 h bei Raumtemp. gerührt. Die Vollständigkeit der Reaktion wird durch DC verfolgt. Nach Ansäuern mit verd. Salzsäure bis pH 1 und Extraktion mit 40 ml  $\text{CHCl}_3$ , Waschen mit wäßriger  $\text{NaHCO}_3$ - und  $\text{NaCl}$ -Lösung wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus Ether/Pentan (1 : 3) umkristallisiert. Schmp. 123–125°C, Rohausb. 434 mg (90%).

$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{S}$  (385.5) Ber. C 56.09 H 7.06 N 3.63 Gef. C 56.33 H 6.97 N 3.87

Das Derivat von (+)-**5a** wurde analog, jedoch ohne Umkristallisation dargestellt, Schmp. 104–105°C.

Gef. C 56.05 H 7.13 N 3.53

3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenylpropionyl-(MTPA-)Derivat **5g** von (+)-**5a**: Zur Lösung von 644.7 mg (3.1 mmol) ( $\pm$ )-**5a** in 2 ml  $\text{CCl}_4$ , 4 ml Pyridin und 489 mg 4-(Dimethylamino)pyridin werden 1.1 g (4.35 ml) 3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenylpropionylchlorid (MTPA-Chlorid), gelöst in 2 ml  $\text{CCl}_4$ , getropft. Das Gemisch wird ca. 12 h bei Raumtemp. gerührt, anschließend mit 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  versetzt und mit verd. Salzsäure auf pH 1 angesäuert. Nach Waschen der organischen Phase mit gesättigter wäßriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung,  $\text{NaCl}$ -Lösung und Trocknen mit  $\text{MgSO}_4$  wird das Lösungsmittelgemisch abdestilliert, Rohausb. 1.15 g (96%), nach Umkristallisieren aus  $\text{CHCl}_3$ /Hexan (2 : 1) Schmp. 156–157°C.

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_5$  (387.4) Ber. C 55.81 H 5.20 N 3.62 Gef. C 56.03 H 5.50 N 3.67

Das Derivat aus (+)-**5a** wird analog dargestellt, Schmp. ohne Umkristallisation 142–145°C.

*N*-(*c*-4-Acetoxy-*t*-5,*c*-6-dimethoxy-2-cyclohexen-*r*-1-yl)acetamid [(±)-**6c**]: Zur Lösung von 22.6 g (±)-**5a** in 300 ml Wasser gibt man unter Eiskühlung innerhalb von 8 h portionsweise 200 g Zinkstaub und 180 ml konz. Salzsäure. Das anorganische Material wird abfiltriert und der Rückstand mit Wasser extrahiert. Die vereinigten wäßrigen Lösungen werden mit konz. Natronlauge auf pH 9 eingestellt, das Zinkhydroxid wird abfiltriert, der getrocknete Rückstand mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert und das Lösungsmittel abdestilliert. Die alkalische, wäßrige Lösung wird zur Trockne eingeeengt und der Rückstand mit dem der CHCl<sub>3</sub>-Phase vereinigt. Beide Rückstände werden in 250 ml Acetanhydrid unter Zusatz katalytischer Mengen 4-(Dimethylamino)pyridin aufgenommen. Es wird 12 h bei Raumtemp. gerührt, danach eingeeengt und der Rückstand aus Ethanol/Hexan (2 : 1) umkristallisiert. Farblose Kristalle (21.6 g, 84%), Schmp. 111°C. — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.03 und 2.11 (s, 2 CH<sub>3</sub>CO), 3.47 und 3.53 (s, 2 CH<sub>3</sub>O), 3.5 (mc, Signal teilweise verdeckt, 6-H), 3.65 (mc, 5-H), 4.86 (mc, 1-H), 5.25 (mc, 4-H), 5.72 (mc, 3-H), 5.80 (mc, 2-H), 6.00 (d, *J*<sub>1,NH</sub> = 8.5 Hz, NH). — <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.2 und 23.4 (2 CH<sub>3</sub>CO), 45.1 (C-1), 57.8 und 58.8 (2 CH<sub>3</sub>O), 68.7 (C-4), 76.2 und 76.9 (C-5 bzw. -6), 124.9 und 130.0 (C-4 bzw. -3), 169.6 und 170.2 (2 CO).

C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub> (257.3) Ber. C 56.02 H 7.44 N 5.44 Gef. C 56.16 H 7.46 N 5.37

*N*-(*c*-4-Hydroxy-*t*-5,*c*-6-dimethoxy-2-cyclohexen-*r*-1-yl)benzamid [(±)-**6e**]: Zu der bei 0°C gerührten Lösung von 6.9 g (24.9 mmol) (±)-**5e** in 125 ml THF/Wasser (10 : 1) gibt man unter Stickstoff nach und nach 4.68 g (173 mmol) frisch hergestelltes<sup>11)</sup> Aluminiumamalgam. Der Verlauf der Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt (Kieselgel/Essigester: (±)-**5e** *R*<sub>F</sub> 0.36; (±)-**6e** *R*<sub>F</sub> 0.12). Nach Beendigung der Reaktion wird über eine feine Fritte filtriert, das Filtrat i. Vak. eingeeengt und der Rückstand aus Ether/Ethanol (4 : 1) kristallisiert. Farblose Kristalle (5.4 g, 85%) vom Schmp. 115°C. — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.60 (d, *J*<sub>4,OH</sub> = 8.5 Hz, OH), 3.52 und 3.53 (s, 2 CH<sub>3</sub>O), 3.73 (mc, 5-, 6-H), 4.07 (mc, 4-H), 5.08 (mc, 1-H), 5.71 (dd, *J*<sub>2,3</sub> = 10.1, *J*<sub>1,2</sub> = 2.6 Hz, 2-H), 5.95 (mc, 3-H), 6.53 (d, breit, *J*<sub>1,NH</sub> = 8.5 Hz, NH).

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> (277.3) Ber. C 64.97 H 6.91 N 5.05 Gef. C 64.67 H 6.81 N 4.91

#### CAS-Registry-Nummern

1: 64287-98-5 / 2: 102698-32-8 / 3: 102698-33-9 / 4: 695-64-7 / (+)-**5a**: 102698-34-0 / *rac*-**5a** · HCl: 102848-89-5 / *rac*-**5b**: 102778-54-1 / *rac*-**5c**: 102724-50-5 / *rac*-**5d**: 102698-35-1 / *rac*-**5e**: 102698-36-2 / **5f**: 102698-37-3 / **5g**: 102698-38-4 / *rac*-**6c**: 102698-39-5 / *rac*-**6c** (Desacetyl): 102698-40-8 / *rac*-**6e**: 102698-41-9 / (+)-**7**: 96034-18-3 / **8**: 481-29-8 / D-10-Camphersulfonylchlorid: 21286-54-4 / MTPA-Chlorid: 20445-33-4

<sup>1)</sup> X. Mitteilung: G. Kresze, M. M. Weiß und W. Dittel, Liebigs Ann. Chem. **1984**, 203.

<sup>2)</sup> T. Suami und T. Machinami, Bull. Chem. Soc. Jpn. **43**, 2593 (1970).

<sup>3)</sup> Übersicht: <sup>3a)</sup> K. L. Rinehart, jr., Pure Appl. Chem. **49**, 1361 (1977). — <sup>3b)</sup> Aminocyclitol Antibiotics (K. L. Rinehart, jr., T. Suami, ed.), Am. Chem. Soc. Symposium Series 125, Washington DC 1980. — <sup>3c)</sup> J. Distler, K. Klier, W. Piendl, O. Werbitzky, A. Böck, G. Kresze und W. Piepersberg, FEMS Microbiol. Lett. **30** (1985) 145.

<sup>4)</sup> G. Kresze und E. Kysela, Liebigs Ann. Chem. **1981**, 202.

<sup>5)</sup> G. Kresze und W. Dittel, Liebigs Ann. Chem. **1981**, 610.

<sup>6)</sup> G. A. Olah, S. C. Narang, B. G. B. Gupta und R. Malhotra, J. Org. Chem. **44**, 1247 (1979).

<sup>7)</sup> M. Sabuni, G. Kresze und H. Braun, Tetrahedron Lett. **25**, 5377 (1984).

- <sup>8)</sup> *H. Felber, G. Kresze, H. Braun und A. Vasella*, *Tetrahedron Lett.* **25**, 5381 (1984).  
<sup>9)</sup> *W. Dittel*, Dissertation, Techn. Univ. München 1977.  
<sup>10)</sup> *K. L. Platt und F. Ösch*, *Synthesis* **1977**, 449.  
<sup>11)</sup> *G. E. Keck, S. Fleming, D. Nickell und F. Weider*, *Synthetic Commun.* **9**, 281 (1979).  
<sup>12)</sup> *L. Ruzicka, M. Goldberg, J. Meyer, H. Brüngger und E. Eichenberger*, *Helv. Chim. Acta* **17**, 1395 (1934).  
<sup>13)</sup> *V. Schurig*, *Kontakte (Darmstadt)* **1985** (1) 55, und (2) 22.

[13/86]