

CHEMIE DES cis-TRIOXA-TRIS- $\sigma$ -HOMOBENZOLS. ERGIEBIGE SYNTHESSEN FÜR 1,2:3,4-DI-  
ANHYDRO-EPI-INOSIT-DERIVATE UND trans-TRIOXA-TRIS- $\sigma$ -HOMOBENZOL

Horst Prinzbach \* und Heinz-Walter Schneider

Chemisches Laboratorium der Universität, 78 Freiburg, BRD

(Received in Germany 3 July 1975; received in UK for publication 17 July 1975)

1,2:3,4-Dianhydro-epi-ino-sit haben wegen ihrer biologischen Wirksamkeit Beachtung gefunden <sup>1)</sup>, sind bisher präparativ aber nur sehr begrenzt zugänglich <sup>2)</sup>. Da Derivate mit unterschiedlicher Substitution an C-(5), C-(6) für uns im Zusammenhang mit der Synthese von Inosadiaminen und Desoxyinosadiaminen <sup>3)</sup> wichtig wurden, haben wir deren Darstellbarkeit durch gezielte Öffnung e i n e s Oxiranringes im cis-Trioxa-tris- $\sigma$ -homo-benzol (cis-"Benzoltrioxid", "Trianhydro-cis-ino-sit") 1 z.B. durch  $\text{CH}_3\text{CO}_2^-$ ,  $\text{CH}_3\text{O}^-$  und  $\text{H}^-$  überprüft.

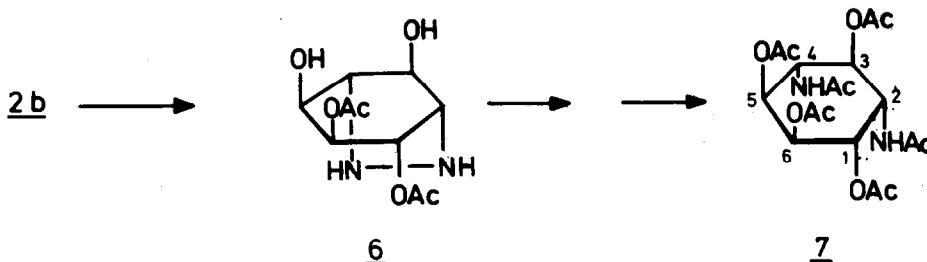
1,2:3,4-Dianhydro-epi-ino-sit-6-acetat 2a (farblose Kristalle, Fp 105-106°C, 95%) erhält man selektiv durch Umsetzung von 1 (8 mmol) mit Essigsäure (20 ml)/Natriumacetat (16 mmol) bei 60°C (7 h), Folgeprodukte (hauptsächlich o-Diacetat) werden erst bei sehr viel längerer Reaktionszeit störend <sup>4)</sup>. Unter konventionellen Bedingungen (Acetanhydrid bzw. Methansulfonsäureanhydrid in Pyridin) wird 2a zu 2b (farblose Kristalle, Fp 89 - 90°C) bzw. 2c verestert (farblose Kristalle, Fp 124-125°C). Da sich 2a unter milden Bedingungen - ohne nennenswerte Isomerisierung zum stabileren 1,2:4,5-Dianhydro-allo-ino-sit <sup>2)</sup> - verseifen lässt (Methanol, Ammoniak, 0°C), steht hiermit eine leistungsfähige Synthese für den bisher nur in sehr geringer Ausbeute erhältlichen Dianhydro-epi-ino-sit 2d <sup>2)</sup> zur Verfügung.

Die Substitution durch eine  $\text{CH}_3\text{O}$ -Gruppe zu 2f gelingt mit hoher Selektivität mittels Methanol/ $\text{NaBH}_4$  <sup>6)</sup> (1:1 mol. Ansatz, 3 h 60°C, DC-Kontrolle auf 1). Das in über 85 proz. Ausbeute isolierte farblos-kristalline 2f (Fp. 115-116°C) - je nach Verunreinigungen wird eine chromatographische Reinigung an einer  $\text{SiO}_2$ -Säule ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Äther) notwendig - ist zusätzlich als Acetat 2g charakterisiert (Fp 75-76°C).

Für die spezifische reduzierende Ringöffnung e i n e s Oxiranringes in 1 ist  $\text{NaBH}_4$



Im Einklang mit früheren Befunden <sup>5)</sup> erfolgt der Angriff bevorzugt in den Positionen 1/3 zum Addukt 6, welches -ohne Isolierung- nach Hydrogenolyse (Raney-Ni) und Acetylierung das bekannte chiro-2,4-Inosadaminhexaacetat 7 <sup>11)</sup> liefert (80 %). Gegenüber der



ebenfalls von 1 ausgehenden Synthese mit primärer Hydrazinaddition <sup>3)</sup> hat diese Variante den Vorteil geringeren Aufwandes.

Tab.: <sup>1</sup>H-NMR-Daten (CDCl<sub>3</sub>; τ, J) der Verbindungen 2a, 2b, 2c, 2f, 2g, 3b und 7.

	1-H	2-H	3-H	4-H	5-H	6-H	J (Hz)
<u>2a</u> (100 MHz)	6.85	6.56*	6.48*	6.70	5.92	5.0	J <sub>1,2</sub> =3; J <sub>1,6</sub> =2; J <sub>2,3</sub> =3; J <sub>3,4</sub> =3; J <sub>4,5</sub> =3; J <sub>5,6</sub> =7
<u>2b</u> (60 MHz)	6.95	-	6.3-6.7	-	4.57*	5.0*	J <sub>1,6</sub> =1.5; J <sub>4,5</sub> =1.5; J <sub>5,6</sub> =10
<u>2c</u> (100 MHz)	6.88	-	6.3-6.7	-	5.02*	4.82*	J <sub>4,5</sub> =1.5; J <sub>5,6</sub> =10
<u>2f</u> (270 MHz)	6.96	6.63*	6.54*	6.70	5.96	6.60	J <sub>1,2</sub> =4; J <sub>1,6</sub> =1.5; J <sub>2,3</sub> =2; J <sub>3,4</sub> =4; J <sub>4,5</sub> =0; J <sub>5,6</sub> =10
<u>2g</u> (270 MHz)	6.99	6.66*	6.55*	6.72	4.78	6.54	J <sub>1,2</sub> =4; J <sub>1,6</sub> =1.5; J <sub>2,3</sub> =2; J <sub>3,4</sub> =4; J <sub>4,5</sub> =0; J <sub>5,6</sub> =10
<u>3b</u> (360 MHz)	6.89	6.43*	6.73*	6.58	4.80	7.64	J <sub>1,2</sub> =3; J <sub>1,6ax</sub> =3; J <sub>1,6β</sub> =6; J <sub>2,3</sub> =3; J <sub>3,4</sub> =4; J <sub>4,5</sub> =0; 8.05 J <sub>5,6α</sub> =6; J <sub>5,6ax</sub> =12; J <sub>6,6</sub> =14
<u>7</u> (360 MHz)	4.79*	5.31	4.97	5.38	4.86	4.63*	J <sub>1,2</sub> =J <sub>1,6</sub> =3; J <sub>2,3</sub> =J <sub>3,4</sub> =J <sub>4,5</sub> =10

\* Zuordnung vertauschbar

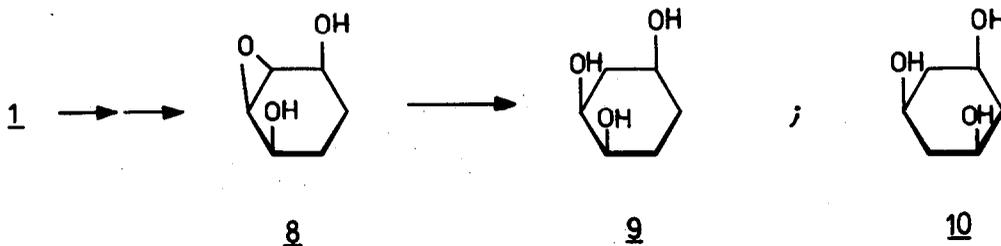
Die Strukturen der neuen Verbindungen sind durch Elementaranalysen sowie spektroskopische Daten (<sup>1</sup>H-(Tab.), <sup>13</sup>C-NMR, IR, MS) gesichert; vor allem die durch Entkopplungs-

experimente unter Hochfeldbedingungen bestimmten Kopplungskonstanten sind typisch für die flexiblen Halbsesselstrukturen 2 mit bevorzugt quasi-äquatorialer Anordnung der Substituenten <sup>5</sup>).

Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft und den Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Herrn Dr. H. Fritz verdanken wir die <sup>13</sup>C- und <sup>1</sup>H-Hochfeld-NMR-Messungen.

#### Literatur:

- 1) S.M. Kupchan, R.J. Hemingway u. R.M. Smith, J. Org. Chemistry, 34, 3898 (1969); S. Takahashi, Chem. Pharm. Bull. Japan 18, 199 (1970); vgl. B. Borders, P. Shu u. J.E. Lancaster, J.Amer.Chem.Soc. 94, 2540 (1972).
- 2) T. Suami, S. Ogawa u. S. Oki, Chemistry Lett. 1973, 901.
- 3) R. Schwesinger u. H. Prinzbach, Angew. Chem., im Druck.
- 4) Das aus 1 in überschüss. Trifluoressigsäure bei 20°C gebildete Monoaddukt geht auch bei sehr langer Einwirkungszeit keine Zweitsubstitution ein, ist aber wegen seiner hohen Labilität für präparatives Arbeiten unbrauchbar <sup>5</sup>).
- 5) L. Knothe u. H. Prinzbach, Tetrahedron Lett. 1975, 1121; dort frühere Lit.; vgl. auch T.W. Craig, G.R. Harvey u. G.A. Berchtold, J. Org. Chemistry 32, 3743 (1967).
- 6) M. Nakajima, N. Kurihara u. T. Ogino, Chem. Ber. 96, 619 (1963).
- 7) Im Zusammenhang mit der Frage der Regiospezifität der Zweit- bzw. Drittöffnung in 1 <sup>5</sup>) sind die -vorläufigen- Befunde von Interesse, dass sich aus 1 mit NaBH<sub>4</sub>/Isopropanol unter drastischeren Bedingungen selektiv das Monoepoxidiol 8 und daraus das cis-Cyclohexan-1,2,4-triol 9, mit überschüss. LiAlH<sub>4</sub>/THF bevorzugt das cis-Cyclohexan-1,3,5-triol 10 herstellen lassen.



- 8) H.-J. Altenbach u. E. Vogel, Angew. Chem. 84, 985 (1972).
- 9) E. Vogel, H.-J. Altenbach u. C.-D. Sommerfeld, Angew. Chem. 84, 986 (1972); C.-H. Foster u. G.A. Berchtold, J.Amer.Chem.Soc. 94, 7939 (1972).
- 10) Über weitere, gegenüber der Erstsynthese <sup>9</sup>) vorteilhafte Synthesewege zu 5 wird getrennt berichtet: H. Prinzbach, R. Keller u. R. Schwesinger, in Vorbereitung.
- 11) T. Suami, S. Ogawa, S. Oki u. H. Sato, Bull.Chem.Soc. Jap. 47, 1731 (1974).