



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 303/08

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

628 626

<p>⑳ Gesuchsnummer: 10571/76</p>	<p>⑦③ Inhaber: BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen a.Rh. (DE)</p>
<p>㉒ Anmeldungsdatum: 19.08.1976</p>	
<p>③⑩ Priorität(en): 23.08.1975 DE 2537681</p>	<p>⑦② Erfinder: Dr. Horst Prinzbach, Freiburg (DE) Reinhard Schwesinger, Freiburg (DE)</p>
<p>㉔ Patent erteilt: 15.03.1982</p>	
<p>④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 15.03.1982</p>	<p>⑦④ Vertreter: Brühwiler & Co., Zürich</p>

⑤④ Verfahren zur Herstellung der isomeren 1,4-Dibrom-epoxy-cyclohexene.

⑤⑦ Isomere 1,4-Dibrom-epoxy-cyclohexene werden aus einem bei der Bromierung von 4,5-Epoxy-cyclohexen erhaltenen Isomergemisch gewonnen. Die Gewinnung der endo,exo- und/oder exo,exo- und/oder endo,endo-Verbindung erfolgt durch fraktionierte Kristallisation aus einem Lösungsmittel. Vor der fraktionierten Kristallisation können Isomerisierungsgleichgewichte eingestellt werden.

Die Isomerisierungsgleichgewichte der Isomeren 1,4-Dibrom-epoxycyclohexene werden in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer katalytischen Menge eines löslichen Bromidsalzes durch Stehenlassen bei Raumtemperatur eingestellt.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung der isomeren 1,4-Dibrom-epoxy-cyclohexene aus einem bei der Bromierung von 4,5-Epoxy-cyclohexen erhaltenen Isomerengemisch, dadurch gekennzeichnet, dass man aus diesem Isomerengemisch durch fraktionierte Kristallisation aus einem organischen Lösungsmittel die endo,exo- und/oder exo,exo- und/oder endo,endo-Verbindung gewinnt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die fraktionierte Kristallisation nach Einstellung von Isomerisierungsgleichgewichten vornimmt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die endo,exo-Verbindung aus Trichloräthylen bei Temperaturen von -5° bis -15°C auskristallisieren lässt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Abtrennen der endo,exo-Verbindung aus der Trichloräthylen-Mutterlauge die exo,exo-Verbindung bei Temperaturen von -20° bis -30°C und gegebenenfalls nach Zusatz von Petroläther auskristallisieren lässt.

5. Verfahren zur Herstellung der isomeren 1,4-Dibrom-epoxy-cyclohexene aus einem bei der Bromierung von 4,5-Epoxy-cyclohexen erhaltenen Isomerengemisch, dadurch gekennzeichnet, dass man die Einstellung eines Isomerisierungsgleichgewichts eines beliebigen Isomerengemisches zur Anreicherung eines Isomeren in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer katalytischen Menge eines löslichen Bromidsalzes durch Stehenlassen bei Raumtemperatur durchführt, nach dem Abdestillieren des organischen Lösungsmittels aus dem erhaltenen Isomerengemisch durch fraktionierte Kristallisation aus einem organischen Lösungsmittel die endo,exo- und/oder exo,exo- und/oder endo,endo-Verbindung gewinnt.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man die endo,exo-Verbindung aus Trichloräthylen bei Temperaturen von -5° bis -15°C auskristallisieren lässt.

7. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Abtrennen der endo,exo-Verbindung aus der Trichloräthylen-Mutterlauge die exo,exo-Verbindung bei Temperaturen von -20° bis -30°C und gegebenenfalls nach Zusatz von Petroläther auskristallisieren lässt.

8. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man zur Anreicherung der endo,endo-Verbindung die Gleichgewichtseinstellung in Acetonitril durchführt und die reine endo,endo-Verbindung aus Tetrachlorkohlenstoff kristallisieren lässt.

9. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man zur Anreicherung der exo,exo-Verbindung die Gleichgewichtseinstellung in Methylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff oder Tetrahydrofuran durchführt.

10. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man zur Anreicherung der endo,exo-Verbindung die Gleichgewichtseinstellung in Benzol, Methanol oder Aceton durchführt.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der isomeren 1,4-Dibrom-epoxy-cyclohexene in reiner oder angereicherter Form aus einem bei der Bromierung von 4,5-Epoxy-cyclohexen erhaltenen Isomerengemisch ist dadurch gekennzeichnet, dass man aus diesem Isomerengemisch gegebenenfalls nach Einstellung von Isomerisierungsgleichgewichten durch fraktionierte Kristallisation aus einem organischen Lösungsmittel gezielt die endo/exo- und/oder exo/exo- und/oder endo/endo-Verbindung gewinnt.

Die Bromierung von 4,5-Epoxy-cyclohexen zu 1,4-Dibrom-epoxy-cyclohexen ist an sich bekannt. In einer besonders zweckmäßigen Ausführungsform der Bromierung wird die Reaktion mit zwei Äquivalenten N-Bromsuccinimid in wasserfreiem Tetrachlorkohlenstoff in Gegenwart einer katalytischen Menge Azobisisobutyronitril in der Siedehitze des Tetrachlorkohlenstoffs durchgeführt, wobei man zur Verhinderung von Nebenreaktionen Äthylen durch das Reaktionsgemisch leitet und die Reaktion nach 3,5 bis 4 Stunden beendet. Nach dem Abkühlen wird das Succinimid abgesaugt und die Reaktionslösung vorteilhaft über eine mit Kieselgel gefüllte Säule gereinigt und das Lösungsmittel zweckmäßig unter vermindertem Druck abdestilliert.

Bei der Bromierung wird ein Isomerengemisch erhalten, dessen Zusammensetzung schwankt und das beispielsweise etwa 40% exo,exo-, etwa 56% exo,endo- und etwa 4% endo,endo-Verbindung enthält.

Zur Kristallisation der endo,exo-Verbindung wird das Rohgemisch in Trichloräthylen gelöst. Hierbei werden vorteilhaft auf 1 Gewichtsteil zur Bromierung eingesetzten Epoxycyclohexens, 3 bis 5 Gewichtsteile Trichloräthylen verwendet. Beim Stehenlassen bei Temperaturen von -5 bis -15°C kristallisiert das endo,exo-1,4-Dibrom-epoxy-cyclohexen aus.

Zweckmäßigerweise wird dabei die abgekühlte Lösung zur Einleitung der Kristallisation mit einer kleinen Menge der endo,exo-Verbindung angeimpft. Besonders vorteilhaft ist es, wenn während der Kristallisation die Lösung/Suspension in Bewegung gehalten wird. Hierzu können beispielsweise mechanische Rührer, wie Magnetrührer, Vibromischer oder Ultraschall verwendet werden.

Die Kristallisation der endo,exo-Verbindung ist im allgemeinen nach 2 bis 24 Stunden beendet. Es wird abgesaugt und durch Stehenlassen der Mutterlauge bei Temperaturen von -20 bis -30°C lässt man die exo,exo-Verbindung als zweite Fraktion auskristallisieren.

Zweckmäßigerweise wird dabei die Lösung mit einer kleinen Menge exo,exo-Verbindung angeimpft, und vorteilhafterweise wird die Lösung mit Petroläther versetzt. Der Petroläther wird dabei in einer solchen Menge verwendet, dass bei einer Temperatur von -65°C eben eine Trübung der Lösung auftritt.

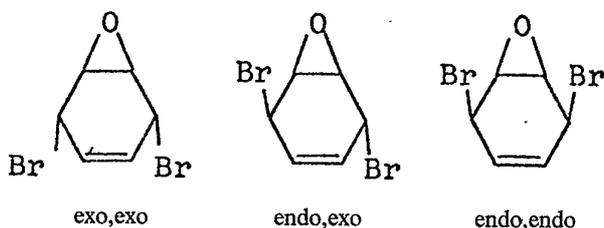
Die Kristalle der exo,exo-Verbindung werden abgesaugt und zweckmäßigerweise mit Trichloräthylen/Petroläther gewaschen.

Die unter den angegebenen Bedingungen jeweils erhaltenen Kristallfraktionen aus endo,exo- und exo,exo-Verbindung fallen praktisch rein an.

Aus der Mutterlauge kann man, gegebenenfalls nach Zusatz von Petroläther bis zur beginnenden Trübung, bei Temperaturen von -50 bis -70°C und nach Animpfen eine oder mehrere Kristallfraktionen gewinnen, deren Trennung in die einzelnen Isomeren meist nur nach mühevoller fraktionierter Kristallisation möglich ist.

Die Einstellung von Isomerisierungsgleichgewichten eines beliebigen Gemisches der drei Dibromide erfolgt in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer katalytischen Menge eines löslichen organischen oder anorganischen Bromidsalzes zur Anreicherung eines einzelnen Isomeren. Nach

Die Erfindung betrifft die Herstellung der isomeren 1,4-Dibrom-epoxy-cyclohexene, von denen im Hinblick auf die räumliche Anordnung der beiden Bromatome drei isomere Verbindungen existieren.



abdestillieren des organischen Lösungsmittels werden die Isomere durch fraktionierte Kristallisation gewonnen.

Im allgemeinen werden bei Raumtemperaturen gesättigte Lösungen eines beliebigen Isomerengemisches hergestellt, 0,5 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Isomerengemisch, eines löslichen Bromidsalzes zugesetzt und das Gemisch bei Raumtemperaturen bis zur Einstellung des Isomerisierungsgleichgewichtes stehengelassen.

Die Geschwindigkeit der Gleichgewichtseinstellung ist von dem verwendeten Lösungsmittel abhängig und kann in einfacher Weise durch Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel mit Benzol als Laufmittel verfolgt werden.

Nach der Einstellung des jeweiligen Gleichgewichts wird das verwendete Bromidsalz in der Regel durch Überführung in eine wässrige Lösung abgetrennt und das Isomerengemisch fraktioniert kristallisiert.

Als organische Lösungsmittel für die Gleichgewichtseinstellung kommen insbesondere in Betracht chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, cyclische aliphatische Äther, wie Tetrahydrofuran, Ester oder Nitrile niederer aliphatischer Carbonsäuren, wie Essigester oder Acetonitril, niedere Alkohole oder Ketone, wie Methanol oder Aceton, und aromatische Kohlenwasserstoffe, insbesondere Benzol.

Als in organischen Lösungsmitteln lösliche Bromidsalze kommen bevorzugt Tetraalkylammoniumsalze mit niederen Alkylresten mit 1 bis 5 C-Atomen in Betracht. Hiervon sind insbesondere zu nennen: Tetramethylammoniumbromid, Tetraäthylammoniumbromid, Tetra-n-propylammoniumbromid und Tetra-n-butylammoniumbromid. Es können aber auch je nach dem verwendeten Lösungsmittel beispielsweise Lithiumbromid oder Benzyl-trialkylammoniumbromide verwendet werden.

Die prozentuale Zusammensetzung von Isomerisierungsgleichgewichten der drei isomeren Dibromide in verschiedenen Lösungsmitteln wird in der Tabelle 1 angegeben.

TABELLE 1
Isomerisierungsgleichgewichte der Dibromide (%)

	exo,exo	endo,exo	endo,endo	
CCl ₄	30	65	5	IV
C ₆ H ₆	14	67	19	IV
CHCl ₃	20,5	65	14,5	II
CH ₂ Cl ₂	28	52	20	II
THF	31	52	17	IV
Methylacetat	22	62	16	III
(CH ₃) ₂ CO	0	80	20	III
CH ₃ CN	0	59	41	II
CH ₃ OH	11	67	22	I
in Substanz (80°C)	28	52,5	19,5	IV
I (CH ₃) ₄ ⁺ N Br ⁻				
II (C ₂ H ₅) ₄ ⁺ N Br ⁻				
III (n-C ₃ H ₇) ₄ ⁺ N Br ⁻				
IV (n-C ₄ H ₉) ₄ ⁺ N Br ⁻				

Der Tabelle kann entnommen werden, dass nach Einstellung des Isomerisierungsgleichgewichts beispielsweise in Methylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff oder Tetrahydrofuran ein hoher Anteil exo, exo-Verbindung vorliegt. Damit kann die exo, exo-Verbindung in diesen Lösungsmitteln aus Isomerengemischen mit geringen Anteilen an exo, exo-Verbindung angereichert und gegebenenfalls durch Auskristallisieren der beiden anderen Isomeren in Tetrachlorkohlenstoff bei Raumtemperaturen aus etwa 25gewichtspromzentiger Lösung weiter bis auf über 70% konzentriert werden.

In Aceton kann die endo-exo-Verbindung auf 80% angereichert werden.

In Acetonitril liegt überraschenderweise die endo, endo-Verbindung mit über 40% vor. Durch das erfindungsgemäße Verfahren konnte das endo, endo-1,4-Dibrom-epoxy-cyclohexen erstmals hergestellt werden, das man nach Einstellung des Isomerisierungsgleichgewichts in Acetonitril, Abdestillieren des Lösungsmittels und Abtrennung des verwendeten Bromidsalzes durch Überführung in eine wässrige Phase und Umkristallisieren in Tetrachlorkohlenstoff erhält.

Vorteilhafterweise wird ein Isomerengemisch in 10-25gewichtspromzentiger Acetonitrillösung mit der entsprechenden katalytischen Menge Tetraalkylammoniumbromid versetzt und zur Einstellung des Isomerisierungsgleichgewichts bei Raumtemperaturen stehengelassen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird das verwendete Tetraalkylammoniumbromid abgetrennt, zweckmäßigerweise dadurch, dass man das Gemisch der Dibromide in eine Äther- oder Methylenchlorid-Phase und das Bromidsalz in eine wässrige Phase überführt und trennt. Das organische Lösungsmittel wird abdestilliert und die reine endo, endo-Verbindung aus einer 7-14gewichtspromzentigen Lösung des Rückstandes in Tetrachlorkohlenstoff bei Temperaturen von 15 bis 25°C und vorteilhaft unter Rühren kristallin erhalten.

Selbstverständlich können auch die Rückstände von Mutterlaugen erneut einer Isomerisierung unterworfen werden. Je nach dem gewünschten Isomeren kann man beispielsweise das bei der Bromierung erhaltene Gemisch den Isomerisierungsbedingungen unterwerfen, ohne vorher die endo, exo- und/oder exo, exo-Verbindung abzutrennen. Im Hinblick auf die weiteren Umsetzungen sind die exo, exo- und endo, endo-Isomeren die bevorzugten Verbindungen, so dass auch beispielsweise reine oder stark angereicherte endo, exo-Fraktion zu diesen isomerisiert werden können.

Die Abtrennung des verwendeten Bromidsalzes wird in der oben angegebenen Weise vorgenommen. Das bevorzugte Lösungsmittel für die Umkristallisation eines Isomerengemisches nach Einstellung eines Isomerisierungsgleichgewichtes zur Gewinnung einer reinen exo, exo- oder endo, endo-Verbindung ist Tetrachlorkohlenstoff.

Die reinen isomeren 1,4-Dibrom-epoxy-cyclohexene sind wichtige Ausgangsverbindungen für die gezielte Herstellung substituierter, sterisch einheitlicher 6-Ringverbindungen, insbesondere von Cyclitolen, Aminocyclitolen oder ihren Derivaten, die Bestandteile von Naturstoffen, beispielsweise Antibiotika, sind.

Durch die erfindungsgemäße Gewinnung der isomeren 1,4-Dibrom-epoxy-cyclohexene werden erst die Voraussetzungen für Umsetzungen zu einer Vielzahl von Verbindungen geschaffen. Beispielsweise können Substitutionen der Bromatome, Reaktionen an der Doppelbindung und/oder am Epoxydring und andere durchgeführt werden. So werden beispielsweise Bausteine von Naturstoffen, wie Antibiotika, vorteilhafter zugänglich, die für deren chemische oder mikrobiologische Synthese verwendet werden können.

So kann beispielsweise das Streptamin und das daraus herstellbare Streptidin für die Synthese von Dihydro-strepto-

mycin, wie sie von S. Umezawa et al in J. Amer. Chem. Soc. 96, 920/21 (1974) beschrieben wird, verwendet werden. Es kann auch beispielsweise den Nährmedien von Mikroorganismen, die antibiotische Verbindungen aufbauen, zugesetzt werden, wie es beispielsweise in dem Buch Structures and Syntheses of Aminoglycoside Antibiotics von S. Umezawa in Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry Vol 30, S. 111 ff (1974) Academic Press oder von W. Thomas Shier et al in Proceedings of the National Academy of Science 63, 198-204 (1969) beschrieben wird.

Aus dem exo, exo-1,4-Dibrom-epoxy-cyclohexen kann man durch Umsetzung mit Kaliumpermanganat in hoher Ausbeute die sterisch einheitliche Dibrom-dihydroxy-cyclohexanepoxydverbindung herstellen, aus der das cis-Benzoltrioxid leicht zugänglich ist (Angew. Chem. 84, 990 ff (1972)). Cis-Benzoltrioxid ist in neuerer Zeit Ausgangsverbindung für zahlreiche interessante Verbindungen geworden. Beispielsweise ist cis-Benzoltrioxid Ausgangsverbindung für die Herstellung von Streptomycin. Durch eine einfache Säurehydrolyse kann das cis-Benzoltrioxid beispielsweise in den Naturstoff chiro-Inositol übergeführt werden.

Das 3,6-endo,endo-Dibrom-4,5-epoxy-cyclohexen ist Ausgangsverbindung für das trans-Benzoltrioxid, indem man die beiden Bromatome durch Acetylreste ersetzt, mit Hilfe von Kaliumpermanganat an der Doppelbindung zwei Hydroxylgruppen einführt, diese mit dem Tosylrest verestert, die Acetylgruppen abspaltet und daraus durch Umsetzung mit Mononatriumglykolat in Gegenwart von basischem Aluminiumoxid in wasserfreiem Tetrahydrofuran das trans-Benzoltrioxid gewinnt. Das trans-Benzoltrioxid seinerseits ist wiederum Ausgangsverbindung für neuartige Synthesen.

Als weitere Umsetzungen des endo, endo-1,4-Dibrom-epoxy-cyclohexens seien beispielsweise genannt, dass durch Umsetzung mit Persäure das 1,2:4,5-Dianhydro-3,6-dibrom-3,6-dideoxy-cis-inositol hergestellt werden kann. Diese Verbindung gibt durch Umsetzung mit Tetramethylammoniumformiat die 3,6-Di-O-formylverbindung. Nach Abspaltung der Formylreste mit methanolischer Ammoniaklösung erhält man den bekannten 1,2:4,5-Dianhydro-muco-inositol, aus dem man durch Umsetzung mit Hydrazin oder N,N'-Dimethylhydrazin den Antibiotikabaustein Epistreptomycin bzw. Actinamin erhält.

Mit Hilfe mutanter Mikroorganismen, die nur unter Zusatz bestimmter Aminocyclitole, wie z.B. von 2-Desoxystreptomycin, zur Nährlösung Antibiotika produzieren, ist es möglich, neue halbsynthetische Aminoglykosid-Antibiotika herzustellen.

So erhält man beispielsweise mit der Streptomyces fradiae-Mutante ATCC 21 401 durch Zusatz von Streptomycin oder Epistreptomycin zur Nährlösung die Neomycin-analogen Antibiotika Hybrimycin A1 und A2 bzw. Hybromycin B1 und B2 (US-PS 3 669 838) oder mit der 2-Desoxystreptomycin-negativen Mutante ATCC 14 827 des Paromomycin-produzierenden Stammes Streptomyces rimosus forma paromomycinus durch Zusatz von Streptomycin die Paromomycin-Analogen Hybrimycin C1 und C2 (Shier et al., Biochemistry 13, 5073 (1974)).

In analoger Weise können mit Hilfe mutanter Mikroorganismen in Aminoglykosid Antibiotika, die 2-Desoxystreptomycin als Baustein enthalten, das 2-Desoxystreptomycin durch Epistreptomycin (Kojima u. Satoh, Journal of Antibiotics 26, 784 [1973]) oder Actinamin ersetzt werden.

Durch weitere Umsetzungen der 1,4-Dibrom-epoxy-cyclohexene beispielsweise mit Tetramethylammoniumbenzoat können die Bromatome sterisch einheitlich substituiert werden. Die Bromatome können auch durch Reste, wie Acetyl, Formyl oder indirekt durch Hydroxyl substituiert werden. Die entsprechenden Epoxy-cyclohexen-diole eröffnen einen ein-

fachen und ergiebigen Zugang zu Konduriten bzw. Konduramin, indem man den Epoxidring durch Basen bzw. Amine öffnet.

In den folgenden Beispielen wird neben den Bezeichnungen exo und endo auch die den JUPAC-Regeln entsprechende Nomenklatur verwendet. Teile sind Gewichtsteile.

Beispiel 1

4,5-Epoxy-cyclohexen

320 g Cyclohexadien-1,4 (ca. 90%ig) werden in 400 ml Äther gelöst und unter Eiskühlung mit 380 g 40% Peressigsäure tropfenweise versetzt. Nach beendeter Zugabe soll die Lösung homogen sein; gegebenenfalls ist mit Äther bis zur vollständigen Homogenität zu versetzen. Nach ca. 40 Stunden Reaktionszeit bei 0-5°C wird die Mischung in Eiswasser gegossen, mit 500 ml Äther extrahiert und die organische Phase mit 600 ml eiskalter 10%iger Kaliumhydroxidlösung, die Kaliumsulfid enthält, extrahiert (Probe des Waschwassers auf überschüssiges Alkali mit pH-Papier und der organischen Phase mit KJ/Essigsäure auf überschüssige Peressigsäure). Man destilliert an einer Kolonne zunächst unter Normaldruck die niedrigsiedenden Lösungsmittel ab, anschließend überschüssiges Cyclohexadien-1,4 und zuletzt das Produkt im Wasserstrahlvakuum (Sdp.₁₂ 40°C).

Ausbeute: 200 g (> 95% bezogen auf umgesetztes Cyclohexadien).

Anmerkungen: Das Produkt muss zur Weiterverarbeitung möglichst frei von Cyclohexadien sein, da sonst bei der Allylbromierung HBr frei wird. Die Verbindung ist genügend rein, wenn beispielsweise im NMR-Spektrum Cyclohexadien nicht mehr nachweisbar ist.

Beispiel 2

Bromierung von 4,5-Epoxy-cyclohexen und fraktionierte Kristallisation

In einem 2 l-Dreihalskolben mit Rührer, Gaseinleitungsrohr, wirksamer Kolonne und Destillationsaufsatz mit Kontaktthermometer (Einstellung 73,5°C) werden 96 g 4,5-Epoxy-cyclohexen und 1,2 l absoluter Tetrachlorkohlenstoff zusammengegeben. Zur azeotropen Entfernung von Wasserresten im Epoxid werden 200 ml Tetrachlorkohlenstoff langsam abdestilliert. Dann gibt man 350 g (nicht umkristallisiertes) über KOH, dann über Phosphorpentoxid im Drehschieberpumpenvakuum bei Zimmertemperatur getrocknetes N-Bromsuccinimid und anschließend 1 g Azobisisobutyronitril zu und leitet während der gesamten Reaktion in schwachem Strom Äthylen ein (ca. 1 Blase pro sec). Man erwärmt, sobald die Luft verdrängt ist, gerade so stark, dass nach dem Anspringen der Reaktion das Lösungsmittel langsam tropfenweise abdestilliert (ca. 100 ml/h). Infolge der abnehmenden Reaktionswärme wird die Heizung durch Kontaktthermometerschaltung laufend nachreguliert. Die Reaktion wird nach 3,5-4 Stunden beendet. Man lässt auf 0°C abkühlen, saugt vom Succinimid ab und reinigt die Reaktionslösung über eine Säule mit 300 g Kieselgel, eluiert sofort mit 0,75 l Tetrachlorkohlenstoff oder mit 0,5 l Trichloräthylen und dampft das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab.

Der erhaltene Rückstand wird in 250 ml Trichloräthylen gelöst und nach dem Animpfen mit endo, exo-Dibromverbindung unter Rühren 2 Stunden bei -10°C belassen. Es wird von der abgeschiedenen Kristallmasse abgesaugt und es werden 55 g endo, exo-Dibromverbindung vom Schmp. 118°C erhalten.

Die Mutterlauge wird gerade mit soviel Petroläther versetzt, dass bei einer Temperatur von -60°C noch keine Trübung auftritt, und zur Kristallisation der exo, exo-Dibrom-

verbindung 24 Stunden bei -20°C stehengelassen. Es wird abgesaugt, und die Kristalle werden mit tiefgekühltem Trichloräthylen/Petroläther nachgewaschen. Gegebenenfalls wird aus Trichloräthylen/Petroläther umkristallisiert. Es werden 20 g exo, exo-Dibromverbindung vom Schmp. 98°C erhalten.

Die Mutterlauge wird nach dem Animpfen mit allen drei Isomeren noch mehrere Tage bei -60°C belassen. Es werden 55 g eines schwer trennbaren Gemisches bestehend aus 19 g endo- exo-, 32 g exo, exo- und 4 g endo, endo-Dibromverbindung, ermittelt durch Integration des NMR-Spektrums (Benzol), erhalten.

Beispiel 3

Gleichgewichtseinstellung zur Anreicherung des exo, exo-Dibromids

Endo, exo-Dibromverbindung wird in möglichst wenig Methylenchlorid gelöst und mit 1 Gew.-% Tetraäthylammoniumbromid, bezogen auf die eingesetzte Menge Dibromverbindung, versetzt und bei 20°C stehengelassen. Nach Einstellung des Gleichgewichts (Dünnschichtkontrolle: Kieselgel/Benzol) wird viermal mit dem gleichen Volumen Wasser ausgeschüttelt und die organische Phase unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt. Pro 1 Teil Rückstand wird in 3,2 Teilen Tetrachlorkohlenstoff warm gelöst und bei 20°C der Kristallisation überlassen. Das auskristallisierte Gemisch, 0,6 Teile, bestehend aus endo, exo- und endo, endo-Dibromverbindung, wird abgesaugt und kann recycliert werden. Die Mutterlauge wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt. Der erhaltene Rückstand, 0,4 Teile, hat etwa folgende Zusammensetzung: 70% exo, exo-Dibromid, 23% endo, exo-Dibromid, 7% endo, endo-Dibromid.

Beispiel 4

Gleichgewichtseinstellung zur Anreicherung und Isolierung des endo, endo-Dibromids

254 g eines Isomerengemisches gemäss Beispiel 2, Rückstand der Mutterlauge nach Abtrennung von endo, exo- und exo, exo-Dibromverbindung, werden in 2 l Acetonitril gelöst und mit 0,5 Gew.-%, bezogen auf das Isomerengemisch, Tetraäthylammoniumbromid versetzt und bis zur Gleichgewichtseinstellung bei 20°C belassen (Dünnschichtkontrolle: Kieselgel/Benzol). Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt, mit Äther ausgeschüttelt, die Äther-Phase getrocknet und unter vermindertem Druck der Äther abdestilliert. Der Rückstand wird in 3 l Tetrachlorkohlenstoff bei 22°C unter Rühren der Kristallisation überlassen. Es kristallisieren 70 g endo, endo-Dibromverbindung vom Schmp. $134/5^{\circ}\text{C}$ aus. Die Mutterlauge wird eingengt, der Rückstand kann wiederum zur Isomerisierung eingesetzt werden.

$\text{C}_6\text{H}_8\text{Br}_2\text{O}$ (253,9)

Ber. C 28,38 H 2,38

Gef. C 28,45 H 2,55

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 4,23$ (mc, 4,5-H) 5,07 (mc, 3,6-H), 6,17 (mc, 1,2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): ppm = 127,3 (C-4,5), 52,0 (C-1,2), 43,3 (C-3,6).

Beispiel 5

2,3-Anhydro-1,4-di-O-benzoyl-cyclohex-5-en-1,2,3,4-tetrole, allgemeine Vorschrift

1,27 g (5 mMol) des entsprechenden 1,2-Anhydro-3,6-dibrom-cyclohex-4-en-1,2-diols wird in 30 ml absolutem Aceton gelöst und mit 1,07 g (5,5 mMol) trockenem Tetra-

methylammoniumbenzoat versetzt. Es wird 24 Stunden bei 20°C gerührt, von ausgefallenem Tetramethylammoniumbromid abfiltriert, die Lösung unter vermindertem Druck weitgehend eingengt, mit Methanol versetzt und bei tiefer Temperatur der Kristallisation überlassen. Es wird abgesaugt und mit wenig Methanol nachgewaschen.

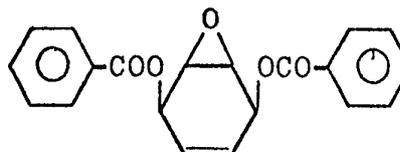
a) (1,2,3,4/0)-2,3-Anhydro-1,4-di-O-benzoyl-cyclohex-5-en-1,2,3,4-tetrole aus (1,2/3,6)-1,2-Anhydro-3,6-dibrom-cyclohex-4-en-1,2-diol

3,2 g (95%) farblose Kristalle, Schmp. $137-139^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (336,3)

Ber. C 71,42 H 4,80

Gef. C 71,45 H 5,08



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 1,75-2,06$ (m, 4 H), 2,33-2,70 (m, 6 H), 4,00 (mc, 5,6-H), 4,14 (mc, 1,4-H), 6,48 (mc, 2,3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): ppm = 166,2 (C=O), 133,5 (para-C), 130,0 (ortho-C), 129,6 (quart. C), 128,5 (meta-C), 125,5 (C-5,6), 67,7 (C-1,4), 51,0 (C-2,3).

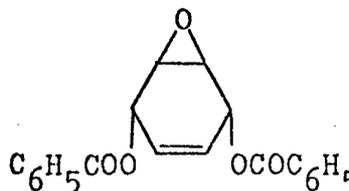
b) (1,4/2,3)-2,3-Anhydro-1,4-di-O-benzoyl-cyclohex-5-en-1,2,3,4-tetrole aus (1,2,3,6/0)-1,2-Anhydro-3,6-dibrom-cyclohex-4-en-1,2-diol

3,3 g (98%) farblose Kristalle, Schmp. $112,5-114,5^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (336,3)

Ber. C 71,42 H 4,80

Gef. C 71,50 H 5,23



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 1,70-1,97$ (m, 4 H), 2,25-2,68 (m, 6 H), 4,07 (mc, 5,6-H), 4,23 (mc, 1,4-H), 6,20 (mc, 2,3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): ppm = 165,8 (C=O), 133,5 (para-C), 129,9 (ortho-C), 129,7 (quart. C), 128,5 (meta-C), 125,5 (C-5,6), 64,4 (C-1,4), 50,6 (C-2,3).

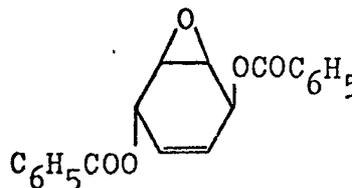
c) (1,2,3/4)-2,3-Anhydro-1,4-di-O-benzoyl-cyclohex-5-en-1,2,3,4-tetrole und (1,2,3/6)-1,2-Anhydro-3,6-dibrom-cyclohex-4-en-1,2-diol

3,3 g (98%) farblose Kristalle, Schmp. $144,5-146,5^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (336,3)

Ber. C 71,42 H 4,80

Gef. C 71,25 H 5,08



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 1,75-2,04$ (m, 4 H), 2,33-2,70 (m, 6 H), 3,92 (mc, 1 H), 4,00-4,30 (m, 3 H), 6,23 (mc, 1 H), 6,40 (mc, 1 H).

^{13}C -NMR (CDCl_3): ppm = 166,1 (C=O), 165,8 (C=O), 133,5, 130,0, 129,9, 129,6, 128,5 (Aromaten-C), 127,6 (C-6), 124,4 (C-5), 67,6 (C-1), 64,8 (C-4), 52,0 (C-3), 51,3 (C-2).

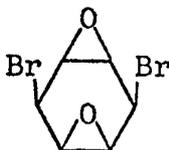
Beispiel 6

1,2:4,5-Dianhydro-3,6-dibrom-3,6-didesoxi-cis-inosit aus endo, endo-Dibrom-epoxy-cyclohexen

2,54 g (10 mMol) (1,2,3,5/0)-1,2-Anhydro-3,6-dibrom-cyclohex-4-en-1,2-diol werden in 50 ml Methylenchlorid gelöst, mit 5,68 g (40 mMol) feingepulvertem Dinatriumphosphat und unter Eiskühlung, mit 15 mMol Trifluorperessigsäure versetzt und bei 0-10°C 24 Stunden gerührt. (Trifluorperessigsäure wird aus Bis-trifluoracetanhydrid und 85 proz. Wasserstoffperoxid gewonnen.) Das Lösungsmittel wird abgezogen, der gesamte Rückstand mit Wasser ausgewaschen, getrocknet und aus Dioxan umkristallisiert. Man erhält 2,2 g (82%) farblose Nadeln, Schmp. 225-227°C.

$\text{C}_6\text{H}_8\text{Br}_2\text{O}_2$ (269,9)

Ber.	C 26,70	H 2,24	Br 59,21
Gef.	C 26,56	H 2,60	Br 59,11



^1H -NMR (D_6 -DMSO): τ = 4,97 (mc, 3,6-H), 6,37 (dd, 1,2-, 4,5-H)

^{13}C -NMR (D_6 -DMSO, 90°C): ppm = 59,4 (1,2,4,C-5), 45,4 (C-3,6).

Beispiel 7

(1,2,3,6/0)-1,2-Anhydro-cyclohex-4-en-1,2,3,6-tetrol

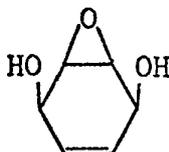
7,0 g (50 mMol) wasserfreies Tetramethylammoniumacetat werden in 40 ml wasserfreiem Aceton aufgeschlämmt und unter Rühren werden 5,0 g (20 mMol) 3,6-exo-Dibrom-4,5-epoxycyclohexen dazugegeben. Nach 5 Stunden wird vom ausgefallenen Tetramethylammoniumbromid abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird in 20 ml Methylenchlorid aufgenommen und mit 20 ml Wasser ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der organischen Phase über MgSO_4 und Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man durch Rekristallisation des festen Rückstandes aus Methanol die Diacetylverbindung in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 83°C.

Zur Verseifung wird die Diacetylverbindung in 20 ml Methanol aufgenommen und ca. 10 Minuten lang Ammoniak eingeleitet. Nach 12 Stunden bei 20°C wird das Lösungsmittel abdestilliert und der kristalline Rückstand aus Äthylacetat umkristallisiert. Ausbeute 9,9 g (94%) Schmp. 102°C.

$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3$ (128,1)

Ber.	C 56,85	H 6,29
Gef.	C 56,71	H 6,41

^1H -NMR (D_2O , 60 MHz): τ = 4,43 [m, 3(4)-H]; 5,23 (m, OH); 5,45 [m, 2(5)-H]; 6,35 [m, 1(6)-H]



3,6-O-Diacetyl-(1,2,3,6/0)-1,2-anhydro-cyclohex-4-en-1,2,3,6-tetrol

Schmp. 83°C (farblose Kristalle)

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_5$ (212,2)

Ber.	C 56,63	H 5,70
------	---------	--------

Gef.	C 56,44	H 5,92
------	---------	--------

^1H -NMR (CDCl_3 , 60 MHz): τ = 4,13 [m, 3(4)-H]; 4,43 [m, 2(5)-H]; 6,66 [m, 1(6)-H]; 7,85 (s, CH_3)

Beispiel 8

(1,2/3,6)-1,2-Anhydro-cyclohex-4-en-1,2,3,6-tetrol

7,0 g (60 mMol) wasserfreies Tetramethylammoniumacetat werden in 40 ml wasserfreiem Aceton aufgeschlämmt und unter Rühren werden 5,0 g (20 mMol) 3,6-endo-Dibrom-4,5-epoxy-cyclohexen dazugeben. Nach 5 Stunden wird vom ausgefallenen Tetramethylammoniumbromid abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird in 20 ml Methylenchlorid aufgenommen und mit 20 ml Wasser ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der organischen Phase über MgSO_4 und Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man durch Rekristallisation aus Methanol die Diacetylverbindung in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 83°C.

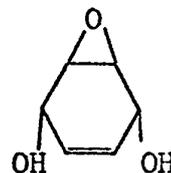
Zur Verseifung wird die Diacetylverbindung in 20 ml Methanol aufgenommen und ca. 10 Minuten lang Ammoniak eingeleitet. Nach 12 Stunden bei 20°C wird das Lösungsmittel abdestilliert und der kristalline Rückstand aus Äthylacetat rekristallisiert. Ausbeute: 4,0 g (95%), Schmp. 104°C.

$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3$ (128,1)

Ber.	C 56,85	H 6,29
------	---------	--------

Gef.	C 56,82	H 6,48
------	---------	--------

^1H -NMR (D_2O , 60 MHz): τ = 4,16 [m, 3(4)-H]; 5,31 (br. s, OH); 5,52 [m, 2(5)-H]; 6,53 [m, 1(6)-H]



Beispiel 9

(1,2,3/6)-1,2-Anhydro-cyclohex-4-en-1,2,3,6-tetrol

7,0 g (50 mMol) wasserfreies Tetramethylammoniumacetat werden in 40 ml wasserfreiem Aceton aufgeschlämmt und unter Rühren werden 5,0 g (20 mMol) 3-endo-6-exo-Dibrom-4,5-epoxy-cyclohexen dazugegeben. Nach 5 Stunden wird vom ausgefallenen Tetramethylammoniumbromid abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird in 20 ml Methylenchlorid aufgenommen und mit 20 ml Wasser ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der organischen Phase über MgSO_4 und Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man durch Rekristallisation des festen Rückstandes aus Methanol die Diacetylverbindung in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 73°C.

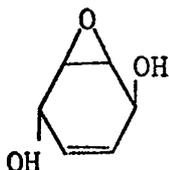
Zur Verseifung wird die Diacetylverbindung in 20 ml Methanol aufgenommen und ca. 10 Minuten lang Ammoniak eingeleitet. Nach 12 Stunden bei 20°C wird das Lösungsmittel abdestilliert und der kristalline Rückstand aus Äthylacetat umkristallisiert. Ausbeute: 3,8 g (91%), Schmp. 93°C.

$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3$ (128,1)

Ber.	C 56,85	H 6,29
------	---------	--------

Gef.	C 56,74	H 6,14
------	---------	--------

^1H -NMR (D_2O , 60 MHz): τ = 4,20 [br. m, 3(4)-H]; 5,05 (m, OH); 5,35 (m, 2-H); 5,56 (m, 5-H); 6,40 [m, 1(6)-H]



3,6-O-Diacetyl-(1,2,3/6)-1,2-anhydro-cyclohex-4-en-1,2,3,6-tetrol

Schmp. 73°C (farblose Kristalle)

$C_{10}H_{12}O_5$ (212,2)

Ber. C 56,63 H 5,70

Gef. C 56,56 H 5,75

1H -NMR ($CDCl_3$, 60 MHz): $\tau = 4,2$ [m, 3(4,2)-H]; 4,5 (m, 5-H); 6,41 (m, 1-H); 6,60 (m, 6-H); 7,85 (s, CH_3); 7,90 (s, CH_3)

Beispiel 10

Die unter den Bedingungen gemäss den Beispielen 7 bis 9 durchgeführten analogen Umsetzungen mit Tetramethylammoniumformat führen zu den entsprechenden Diformylverbindungen.

a) 3,6-O-Diformyl-(1,2,3,6/0)-1,2-anhydro-cyclohex-4-en-1,2,3,6-tetrol

Schmp. 87°C

$C_8H_8O_5$ (184,1)

Ber. C 52,18 H 4,38

Gef. C 52,22 H 4,45

1H -NMR ($CDCl_3$, 60 MHz): $\tau = 1,58$ [s, 7(8)-H]; 4,25 [m, 3(4)-H]; 4,44 [m, 2(5)-H]; 6,31 [m, 1(6)-H]

b) 3,6-O-Diformyl-(1,2/3,6)-1,2-anhydro-cyclohex-4-en-1,2,3,6-tetrol

Schmp. 76°C (farblose Kristalle)

$C_8H_8O_5$ (184,1)

Ber. C 52,18 H 4,38

Gef. C 52,05 H 4,60

1H -NMR ($CDCl_3$, 60 MHz): $\tau = 1,80$ [s, 8(9)-H]; 4,10 [m, 3(4)-H]; 4,30 [m, 2(5)-H]; 6,61 [m, 1(6)-H]

c) 3,6-O-Diformyl-(1,2,3/6)-1,2-anhydro-cyclohex-4-en-1,2,3,6-tetrol

Schmp. 85°C (farblose Kristalle)

$C_8H_8O_5$ (184,1)

Ber. C 52,18 H 4,38

Gef. C 52,11 H 4,49

1H -NMR ($CDCl_3$, 60 MHz): $\tau = 1,70$ (d, 8-H, $J = 2$ Hz); 1,83 (d, 7-H, $J = 2$ Hz); 3,9-4,5 [m, 2(3,4,5)-H]; 6,40 (m, 1-H); 6,50 (m, 6-H).

Beispiel 11

Herstellung von trans-Benzoltrioxid

a) 3,6-O-Diacetyl-(1,2/3,6)-1,2-anhydro-cyclohex-4-en-1,2,3,6-tetrol

7,0 g (50 mMol) wasserfreies Tetramethylammoniumacetat werden in 40 ml wasserfreiem Aceton aufgeschlämmt und unter Rühren werden 5,0 g (20 mMol) 3,6-endo-Dibrom-4,5-epoxy-cyclohexen dazugegeben. Nach 5 Stunden wird vom ausgefallenen Tetramethylammoniumbromid abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird in 20 ml Methylchlorid aufgenommen und mit 20 ml Wasser ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der organischen Phase über $MgSO_4$ und Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man durch Rekristallisation aus

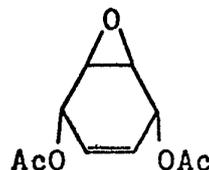
Methanol farblose Kristalle. Ausbeute: 4,0 g (96%), Schmp. 83°C.

$C_{10}H_{12}O_5$ (212,2)

Ber. C 56,63 H 5,70

Gef. C 56,44 H 5,92

1H -NMR ($CDCl_3$, 60 MHz): $\tau = 4,13$ [m, 3(4)-H]; 4,43 [m, 2(5)-H]; 6,66 [m, 1(6)-H]; 7,85 (s, CH_3)



10

15

b) 3,6-O-Diacetyl-1,2-anhydro-muco-inosit

10,5 g (50 mMol) 3,6-O-Diacetyl-(1,2/3,6)-1,2-anhydro-cyclohex-4-en-1,2,3,6-tetrol werden in 200 ml Äthanol und 50 ml Wasser gelöst. Bei 0°C werden unter Rühren 88 ml einer 0,4molaren wässrigen $KMnO_4$ -Lösung, gepuffert mit 5 g $MgSO_4$, innerhalb 4 Stunden zutropft. Nach beendeter Zugabe wird vom anfallenden Braunstein abfiltriert und das Filtrat mit Aktivkohle gereinigt. Anschliessend wird das Filtrat am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingeeengt und der feste Rückstand mehrere Male mit heissem Äthylacetat extrahiert. Aus Äthylacetat umkristallisiert erhält man farblose Kristalle. Ausbeute: 8,0 g (65%), Schmp. 143°C.

30 $C_{10}H_{14}O_7$ (246,1)

Ber. C 48,78 H 5,73

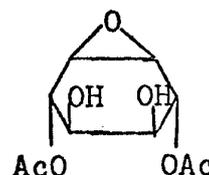
Gef. C 48,69 H 5,66

1H -NMR ($CDCl_3/D_6$ -DMSO, 100 MHz): $\tau = 4,74$ [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, CH_3)

35

^{13}C -NMR ($CDCl_3/D_6$ -DMSO): $\delta = 169,92$ (CO); 69,68 [2(5)-C]; 69,49 [3(4)-C]; 53,14 [1(6)-C]; 20,92 (CH_3)

40



45

c) 3,6-O-Diacetyl-4,5-O-di-p-toluolsulfonyl-1,2-anhydro-muco-inosit

6 g (24,4 mMol) 3,6-O-Diacetyl-1,2-anhydro-muco-inosit werden in 20 ml absolutem Pyridin gelöst und unter Eiskühlung 10 g (56 mMol) Tosylchlorid dazugegeben. Nach 3 Tagen Stehenlassen bei 20°C wird die Reaktion abgebrochen. Zur Zerstörung des überschüssigen Tosylchlorids gibt man unter Eiskühlung ca. 8 ml Wasser in die Lösung. Nach 1 Stunde giesst man 50 ml verdünnte Schwefelsäure in die Lösung und schüttelt die Lösung mit 50 ml Chloroform aus. Nach dem Trocknen über $MgSO_4$ reinigt man die Lösung über eine Säule mit 10 g Kieselgel und Chloroform als Elutionsmittel. Aus Methanol umkristallisiert erhält man farblose Kristalle. Ausbeute 12,9 g (96%), Schmp. 157°C.

50 $C_{24}H_{26}O_{11}S_2$ (554,5)

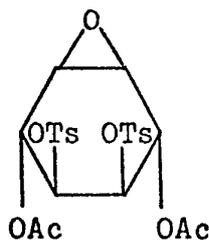
Ber. C 51,97 H 4,72 S 11,56

Gef. C 51,72 H 4,75 S 11,74

1H -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): $\tau = 2,25$ [d, 2'(6')-H, $J = 9$ Hz]; 7,67 [d, 3'(5')-H, $J = 9$ Hz]; 4,70 [m, 1(5)-H, $J_{2,3} + J_{2,4} = 5$ Hz]; 5,25 [m, 3(4)-H]; 6,88 [sb, 1(6)-H]; 7,76 (s, Tos- CH_3); 7,97 (s, CO CH_3)

65

^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 74,27$ [3(4)-C]; 66,64 [2(5)-C]; 52,18 [1(6)-C]; 21,71 (Tos-CH_3); 20,58 (COCH_3)



d) 4,5-O-Di-p-toluolsulfonyl-1,2-anhydro-muco-inosit
12 g (21,6 mMol) 3,6-O-Diacetyl-4,5-O-di-p-toluolsulfonyl-1,2-anhydro-muco-inosit werden in 20 ml Methanol aufgenommen und ca. 10 min Ammoniak eingeleitet. Nach 24 Stunden ist die Verseifung beendet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der feste Rückstand aus Methanol rekristallisiert. Ausbeute: 10 g (99%) farblose Kristalle, Schmp. 192°C.

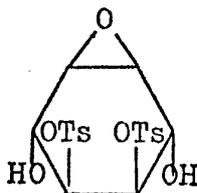
$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_9\text{S}_2$ (470,5)

Ber. C 51,05 H 4,71 S 13,62

Gef. C 51,15 H 4,59 S 13,84

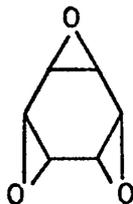
^1H -NMR ($\text{CDCl}_3/\text{D}_6\text{-DMSO}$, 100 MHz): $\tau = 2,25$ [d, 2'(6')-H, $J = 9$ Hz]; 2,68 [d, 3'(5')-H, $J = 9$ Hz]; 4,60 (d, OH, $J = 6$ Hz); 5,28 [m, 3(4)-H, $J_{2,3} + J_{2,4} = 5$ Hz]; 5,86 [m(5)-H]; 6,89 [bs, 1(6)-H]; 7,58 (s; CH_3)

^{13}C -NMR ($\text{CDCl}_3/\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 78,81$ [3(4)-C]; 65,45 [1(5)-C]; 54,85 [1(6)-C]



e) 1,2:3,4:5,6-Trisanhydro-allo-inosit («trans-Benzoltrioxid»)

9,4 g (20 mMol) 4,5-Di-O-p-toluolsulfonyl-1,2-anhydro-muco-inosit werden in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Unter Rühren gibt man zur Lösung eine Mischung von 3,8 g (45 mMol) getrocknetem Mononatriumglykolat und 8 g bas. Aluminiumoxid (Aktivität 1) so zu, dass die Innentemperatur zwischen 15°C und 25°C bleibt. Man rührt noch ca. 1 Stunde und filtriert ab. Das zur Trockne eingegangene Filtrat wird über eine Säule mit 20 g Kieselgel gereinigt mit Methylenchlorid als Elutionsmittel. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der kristalline Rückstand aus Methanol rekristallisiert. Ausbeute: 2,1 g (85%), Schmp. 90°C (farblose Nadeln).



Beispiel 12

Herstellung von Streptamin aus cis-Benzoltrioxid

a) DL-1,2-Anhydro-4,6-biimino-4,6-didesoxi-myo-inosit
2,52 g (20 mMol) cis-Benzoltrioxid werden bei 50°C mit 60 ml 1molarem Hydrazinlösung innerhalb von 35 Min. um-

8

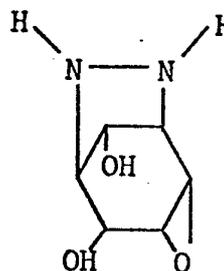
gesetzt, man kühlt rasch auf 0°C ab und extrahiert 7mal mit je 60 ml eiskaltem Chloroform, um nicht umgesetztes cis-Benzoltrioxid zu entfernen. Anschliessend engt man die Lösung unter vermindertem Druck unterhalb 30°C bis zur Trockne ein, zum Schluss im Diffusionspumpenvakuum. Der teilweise kristalline Rückstand wird in wenig absolutem Methanol gelöst bzw. suspendiert und bei tiefer Temperatur (ca. -20°C) der Kristallisation überlassen. Es wird abgesaugt, mit wenig eiskaltem Methanol nachgewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet. Es wird aus Methanol umkristallisiert. Man isoliert 2,50 g (79%) farblose Kristalle, Schmp. ca. 235°C. In der Mutterlauge sind noch 17% Produkt von ausreichender Reinheit für die Umsetzung mit Phthalsäureanhydrid.

15 $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ (185,2)

Ber. C 45,56 H 6,37 N 17,71

Gef. C 45,48 H 6,11 N 18,24

20



25

30 b) DL-1,2-Anhydro-4,6-didesoxi-4,6-[N,N'-(1',2',3',4'-tetrahydro-1',4'-dioxo)-phthalazino]-myo-inosit

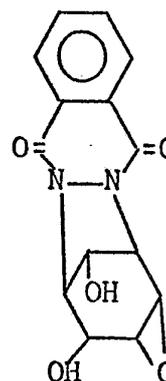
1,58 g (10 mMol) DL-1,2-Anhydro-4,6-biimino-4,6-didesoxi-myo-inosit werden mit 1,63 g (11 mMol) feingepulvertem Phthalsäureanhydrid in 20 ml Wasser bis zur vollständigen Umsetzung verrührt. Es wird noch kurzzeitig auf 50°C erhitzt, abgesaugt und zuerst mit Wasser, dann mit Methanol nachgewaschen. 2,80 g (97%) farblose Kristalle, Schmp. ca. 285°C (Zers.).

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$ (288,3)

40 Ber. C 58,33 H 4,20 N 9,72

Gef. C 58,00 H 4,64 N 10,04

45



50

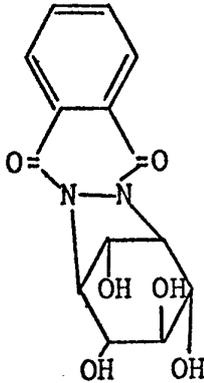
55

c) 1,3-Didesoxi-1,3-[N,N'-(1',2',3',4'-tetrahydro-1',4'-dioxo)-phthalazino]-scyllo-inosit

60 2,88 g (10 mMol) DL-1,2-Anhydro-4,6-didesoxi-4,6-[N,N'-(1',2',3',4'-tetrahydro-1',4')-phthalazino]-myo-inosit werden mit 0,3 g Phthalsäureanhydrid in 10 ml Wasser unter Druck 20 Stunden auf 170°C erhitzt, beim Erkalten kristallisiert ein Hydrat des Phthalazins aus. Das Rohprodukt kann durch Rekristallisation aus Wasser mit Aktivkohle gereinigt und durch Trocknen unter vermindertem Druck bei 150°C analysenrein erhalten werden. Man gewinnt 3,00 g (98%) farblose Kristalle, Schmp. ca. 297°C (Zers.).

$C_{14}H_{14}N_2O_6$ (306,3)

Ber. C 54,90 H 4,61 N 9,15
Gef. C 54,86 H 4,75 N 9,25



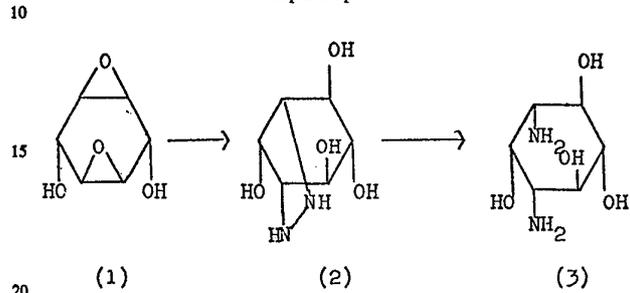
d) Streptominsulfat

3,06 g (10 mMol) Phthalazindion werden mit 10 ml 5molarer Natronlauge 6 Stunden im Stickstoffstrom auf 100°C erhitzt. Es wird anschliessend mit Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Ni bei 20°C/10 at 24 Stunden lang hydriert. Man saugt vom Katalysator ab, reinigt mit Aktivkohle, säuert mit Schwefelsäure an und lässt nach Zusatz von Methanol kristallisieren. Es wird abgesaugt, mit 50 proz. wässrigem Methanol und anschliessend mit reinem Methanol

nachgewaschen. Man isoliert 1,93 g (70%); zur Identifizierung wurde eine Probe nach Literaturvorschrift R.L. Peck et al., J. Amer. Chem. Soc. 69, 776 (1946) in Streptomihexaacetat überführt und im Schmelzverhalten, 1H -NMR-Spektrum und IR-Spektrum mit einer authent. Probe verglichen.

Beispiel 13

Epistreptamin



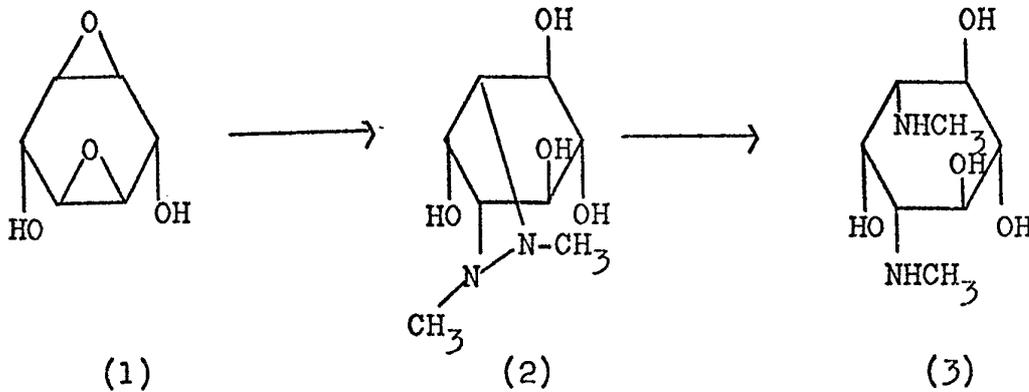
3,0 g (21 mMol) (1) werden in 20 ml H_2O gelöst und mit 2 ml 80%igem Hydrazinmonohydrat versetzt. Nach 2stündigem Erhitzen unter Rückfluss wird mit Raney-Nickel/Hydrazin zu Epistreptamin (3) reduziert. Zur Charakterisierung wird mit Acetanhydrid in Pyridin acetyliert. Die Ausbeute in Form eines Öls, bezogen auf (1) beträgt 80%.

1H -NMR (60 MHz, $CDCl_3$):

$\tau = 7,74$ (1ax. $COCH_3$), 7,94 (2 äq. $COCH_3$), 7,97 (läq. $O-COCH_3$), 8,10 (2 äq. $N-COCH_3$)

Beispiel 14

Actinamin



Die Lösung von 3,0 g (21 mMol) (1) und 1,5 g (25 mMol) N,N' -Dimethylhydrazin in 20 ml Wasser wird 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Mit frisch vorbereitetem Raney-Nickel/Hydrazin wird (2) zu (3) reduziert. Zur Charakterisierung wird Acetanhydrid in Pyridin zum Hexaacetat acetyliert. Ausbeute in Form eines Öls, berechnet auf (1), beträgt 80%.

1H -NMR (60 MHz, $CDCl_3$):

$\tau = 7,17, 7,25$ ($N-CH_3$); 7,82, 7,95, 7,99, 8,01 ($COCH_3$).