

„*cis*-Trioxa-tris- σ -homobenzol“ Synthese und $[\sigma 2s + \sigma 2s + \sigma 2s]$ -Cycloreversion

Reinhard Schwesinger, Hans Fritz und Horst Prinzbach*

Chemisches Laboratorium der Universität Freiburg i. Br., Lehrstuhl für Organische Chemie, Albertstr. 21, D-7800 Freiburg i. Br.

Eingegangen am 22. Januar 1979

Durch zweifache NBS-Bromierung (CCl_4) von 4,5-Epoxycyclohexen (**9**) wird in 70–80% Ausbeute ein 59:5:36-Gemisch der stereoisomeren Dibromide **11a**–**13a** erhalten. Diese können in Gegenwart von Tetraalkylammoniumbromiden verlustfrei äquilibriert, je nach Polarität des Lösungsmittels in ihrer Zusammensetzung gezielt verändert und durch fraktionierende Kristallisation in präparativen Mengen rein isoliert werden. Durch Halogenaustausch (Tetrabutylammoniumchlorid/1,2,4-Tris(chlormethyl)benzol) sind auch die entsprechenden Dichloride **11b** bis **13b** rein erhältlich. Aus den ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten wird für **11a**, **b**–**13a**, **b** die gleiche Vorzugskonformation (geschlossene Wanne) abgeleitet. Ausgehend von **13a** wird durch *cis*-Hydroxylierung (66–82% **14a** + **15a**) und zweifache Epoxidbildung (überschüss. Natriumglycolat/THF 93%, überschüss. DBN/THF quantitativ) *cis*-Trioxa-tris- σ -homobenzol („*cis*-Benzoltrioxid“) **3**, der natürlich nicht vorkommende 1,2:3,4:5,6-Trihydro-*cis*-inosit, einfach und in hoher Ausbeute (bis 59%, bezogen auf Cyclohexa-1,4-dien (**8**)) erhalten. Mit DBN/THF kann unter milden Bedingungen spezifisch (>93%) die 1,2:3,4-Dianhydro-*epi*-inosit-Zwischenstufe **15a** isoliert werden. Das laut Röntgenstrukturanalyse planare **3** isomerisiert zwischen 400 und 550°C in der Gasphase praktisch quantitativ zum 1,4,7-Trioxonin (**22**). Dieses hat wahrscheinlich den C_3 -symmetrischen Sattel **22c** als Vorzugskonformation und ist dann bis –90°C konformativ flexibel. Die $3\sigma \rightarrow 3\pi$ -Isomerisierung **3** \rightarrow **22** wird als $[\sigma 2s + \sigma 2s + \sigma 2s]$ -Cycloreversion mit dem trishomobenzoiden Übergangszustand **32** eingestuft. Gegen einen nicht-kooperativen Prozeß mit Zwischenstufen wie z. B. **33** sprechen die hierfür an Hand mehrerer Modelle (**4**, **36** und **39**) abgeschätzten kinetischen Daten.

„*cis*-Trioxa-tris- σ -homobenzene“

Synthesis and $[\sigma 2s + \sigma 2s + \sigma 2s]$ -Cycloreversion

The stereoisomeric dibromides **11a**–**13a** are obtained in 70–80% yield as a 59:5:36 mixture by two-fold NBS-bromination (CCl_4) of 4,5-epoxycyclohexene (**9**). These can be quantitatively equilibrated in the presence of tetraalkylammoniumbromides, the composition being selectively controlled by the polarity of the solvent, and can be isolated pure in preparative quantities by fractional crystallisation. Halogen exchange (tetrabutylammoniumchloride/1,2,4-tris(chloromethyl)benzene) allows the preparation of the corresponding dichlorides **11b**–**13b** as well. The ^1H - and ^{13}C -NMR data of **11a**, **b**–**13a**, **b** are interpreted in terms of the same preferred conformations (closed boat). *cis*-Trioxa-tris- σ -homobenzene („*cis*-benzenetrioxyde“) **3**, the 1,2:3,4:5,6-trianhydro-*cis*-inositol, not found in nature, is then available simply and in good yield (up to 59% from cyclohexa-1,4-diene (**8**)) starting from **13a** by *cis*-hydroxylation (66–82% **14a** + **15a**) and two-fold epoxide formation (excess sodium glycolate/THF 93%, excess DBN/THF quantitative). The intermediate 1,2:3,4-dianhydro-*epi*-inositol derivative (**15a**) can be specifically isolated using

DBN/THF with mild conditions. Between 400 and 550°C (vapor phase) the planar (x-ray) **3** is practically quantitatively isomerised to the 1,4,7-trioxonin (**22**). The latter probably prefers the saddle (C_s) conformation **22c** and then remains flexible down to -90°C . The $3\sigma \rightarrow 3\pi$ -isomerisation **3** \rightarrow **22** is classified as $[\sigma 2s + \sigma 2s + \sigma 2s]$ -cycloreversion reaction with the trishomobenzenoid transition state **32**. Alternative non-cooperative mechanism, e. g. *via* **33**, are excluded on the basis of the kinetic data estimated with the help of several models (**4**, **36** and **39**).

1968 haben wir erste überbrückte¹⁾, 1970 erste nicht-überbrückte Tris- σ -homobenzole²⁾ synthetisiert und nachgewiesen, daß die *cis*-Isomeren unter relativ milden Bedingungen die $3\sigma \rightarrow 3\pi$ -Isomerisierung ($[\sigma 2s + \sigma 2s + \sigma 2s]$ -Cycloreversion) **1** \rightarrow **2** eingehen³⁾. Neben den mit dieser Umwandlung verknüpften präparativen Zielsetzungen war es vor allem der im Vergleich mit *Whitlocks* Beispiel⁴⁾ manifestierte Einfluß von Heteroatomen auf die Kinetik der Cycloreversion, der uns veranlaßte, analoge Gerüste **1** mit zwei und drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen herzustellen. Den *cis*-, *trans*-Trioxa-tris- σ -homobenzolen **3** und **4** („*cis*-, *trans*-Benzoltrioxid“, $(1\alpha, 2\alpha, 4\alpha, 5\alpha, 7\alpha, 8\alpha)$ - und $(1\alpha, 2\alpha, 4\alpha, 5\beta, 7\beta, 8\alpha)$ -3,6,9-Trioxatetracyclo[6.1.0.0^{2,4}.0^{5,7}]nonan*)“, war dabei – zunehmend auch in ihrer Eigenschaft als natürlich nicht vorkommende 1,2:3,4:5,6-Trihydro-*cis/allo*-inosite – eine zentrale Rolle zugeordnet⁵⁾.



X, Y, Z = CR₂, O, NR, S

Synthesen und Thermolyseverhalten von **3** sind Gegenstand dieser Arbeit; über die Herstellung von **4** berichten wir nachstehend⁶⁾.

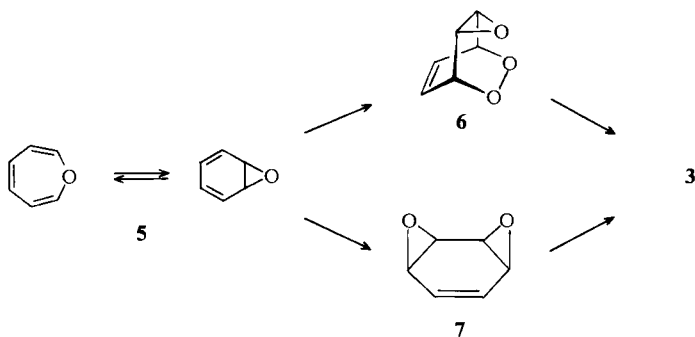
Synthese von **3**

Im Falle der vorausgehenden, gezielt auf *cis*-Tris- σ -homobenzole ausgerichteten Arbeiten waren drei Syntheseprozesse erfolgreich gewesen: (i) intramolekulare $[2\pi + 2\pi]$ - bzw. $[2\pi + 2\sigma]$ -Photocycloaddition in Substraten mit vorgegebener *cis*-Geometrie^{1, 7)}; (ii) „Homologisierung“ bei kinetischer Kontrolle von Monohetero- σ -homobenzolen unter Ausnutzung einer evtl. *cis*-dirigierenden Wirkung durch die Heteroatome⁸⁾ sowie (iii) Dreiringbildung durch nucleophile Substitution bei wiederum fixierter *cis*-Geometrie⁴⁾. Entsprechend haben wir für die Synthese von **3** die drei nachstehenden Alternativen in Betracht gezogen bzw. überprüft.

^{*)} In gleichermaßen konsequenter Fortführung vorausgehender Arbeiten zum Thema Benzoloxide und ihre Valenzisomerie haben Prof. E. Vogel und Mitarbeiter die Synthese von **3** und **4** in Angriff genommen. Die unabhängig und gleichzeitig in Köln und in Freiburg entwickelte Synthese für **3** ist prinzipiell gleich; nach Absprache wurden deshalb die vorläufigen Ergebnisse beider Arbeitsgruppen gleichzeitig publiziert^{9, 18)}.

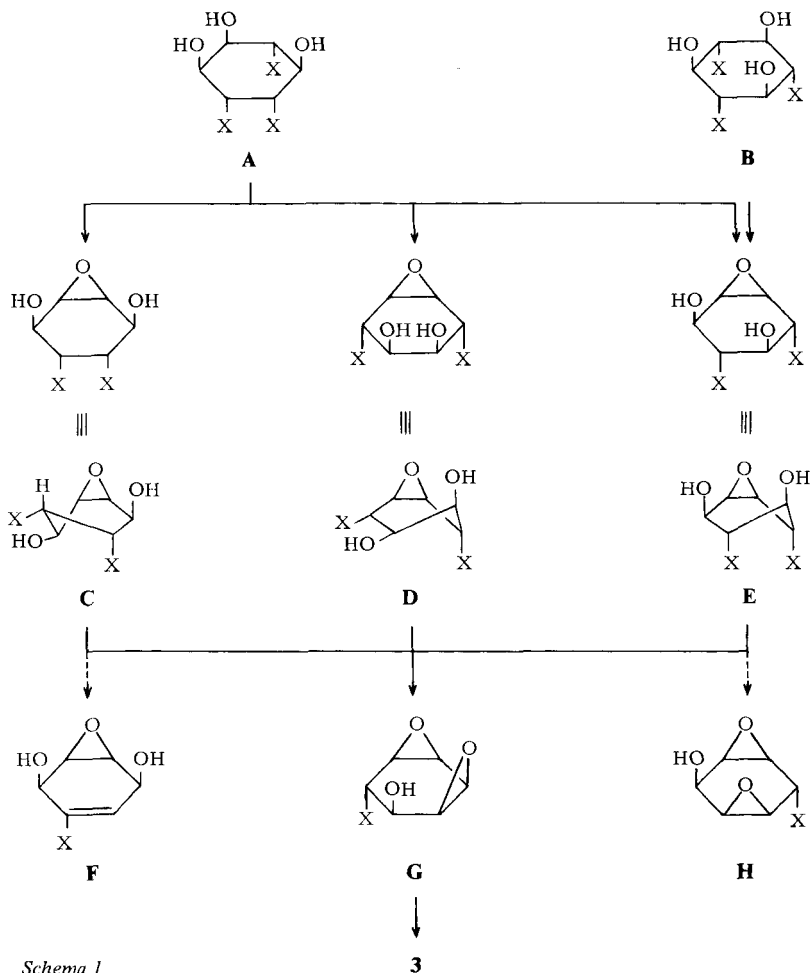
1. $[2\pi + 2\sigma]$ -Thermocycloaddition im Benzoloxid-*syn*-peroxid **6**. Trotz der in allen bekannten $[4 + 2]$ -Cycloadditionen an Oxepin/Benzoloxid (**5**) beobachteten *anti*-Spezifität war von vornherein ein *cis*-dirigierender Einfluß des Epoxid-Sauerstoffs auf den elektrophilen Singulett-Sauerstoff ($^1\text{O}_2$) – evtl. vergleichbar im Ergebnis dem Einfluß gegenüber Diazoalkanen⁸⁾ – nicht völlig ausgeschlossen. Der Weg von **5** über **6** zu **3** wurde indes nicht mehr weiter verfolgt, als Vogel et al.⁹⁾ sowie Berchtold et al.¹⁰⁾ gefunden hatten, daß **5** auch mit $^1\text{O}_2$ nur das *anti*-Addukt liefert – welches dann auch die erste Synthese von **4** ermöglicht hat.

2. „Oxahomologisierung“ von **5** durch Persäureoxidation. Die Annahmen waren, daß im Gleichgewichtsgemisch das Benzoloxid rascher als das Oxepin und zudem – unter Hilfestellung des Epoxidsauerstoffs – selektiv zu **7** *cis*-epoxidiert würde. Unter vielfach modifizierten Reaktionsbedingungen, speziell sorgfältiger Pufferung, ist jedoch die säurekatalysierte Aromatisierung von **5** zu Phenol die einzige beobachtete Reaktion¹¹⁾. Daß das auf andere Weise hergestellte **7** in der Tat – wenn auch in mäßiger Ausbeute – zu **4** epoxidiert werden kann, haben Vogel et al. gezeigt^{9, 12)}.



3. Epoxidbildung in geeignet konfigurierten bzw. substituierten Cyclohexanolen bzw. Epoxy-cyclohexanolen. Im Schema 1 ist verdeutlicht, daß mit OH und X als nucleophilen bzw. nucleofugen Gruppen – nach den Regeln der Epoxidcyclisierung – grundsätzlich folgende Edukte für **3** in Frage kommen: zwei Cyclohexantriole **A**, **B** (X = OH: *chiro*- bzw. *scyllo*-Inosit), drei Epoxy-cyclohexandiole **C**, **D** und **E** (X = OH: 2,3-Anhydro-*allo*-inosit bzw. 1,2-Anhydro-*muco*/*myo*-inosit) sowie ein Diepoxycyclohexanol **G** (X = OH: 1,2:3,4-Dianhydro-*epi*-inosit). Unter dem Gesichtspunkt stereospezifischer Reaktionsführung bzw. potentieller Konkurrenzprozesse sind indes die Alternativen **A**–**E** als Edukte nicht gleichwertig. Unabhängig von der im voraus nur für den Einzelfall diskutierbaren Frage nach den konformativen Gegebenheiten sind folgende Komplikationen zu bedenken: in **A** besteht die Möglichkeit des Epoxidringschlusses zu **C**, **D** und **E**; in **A** und **C** sind die sterischen Voraussetzungen zur 1,2-Eliminierung (z. B. **F**), in **E** zur 1,4-Diepoxidbildung (**H**) günstig. Die *muco*-Form **D** allein ist frei von derartigen Nachteilen und mithin Vorstufe der Wahl für **3**¹³⁾. Da aber der 1,2-*muco*-Anhydroinosit **D** (X = OH) nicht bekannt war, erste Versuche zur Einführung von Sauerstoff-Funktionen an C-2 (**5**) im Epoxy-cyclohexen **9** wenig verheißungsvoll verlaufen waren und da zudem die selektive Veresterung (z. B. Tosylierung) der 2,5-OH-Gruppen in **D** nur über Umwege erreichbar

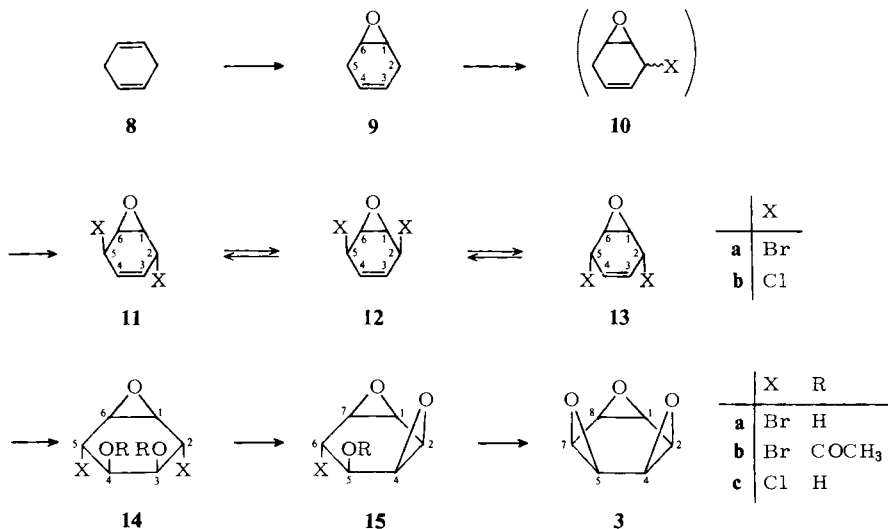
ist, wurde die Synthese des entsprechenden Dibromids **14a** in Angriff genommen (Schema 2). Letzteres sollte durch zweifache, möglichst regio- und stereoselektive Allylbromierung des Epoxycyclohexens **9** mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) zu **13a** und *cis*-Hydroxylierung auf der Seite des Epoxidsauerstoffs in **13a** hergestellt werden. Die Bromierung von **9** versprach gegenüber der Chlorierung nicht nur eine ausreichende Qualität der Abgangsgruppen auf den Stufen **14a** \rightarrow **15a** \rightarrow **3**, sondern auch den Vorteil einer wirksameren sterischen Abschirmung der Unterseite von **13** im Folgeschritt¹⁴⁾.



Schema 1

Die zweifache Allylbromierung in α,α' -Stellung zum Epoxidring in **9** mit NBS ist nicht unproblematisch. So sind radikalische Substitutionen am Epoxidring durchaus bekannt¹⁵⁾. Hinzu kommt, daß die NBS-Bromierung als Radikalketten-Reaktion nur brauchbar abläuft, wenn das intermediäre Allylradikal die „passende“ Stabilität aufweist¹⁶⁾: stabil genug ist, um mittels eines Succinimidradikals gebildet zu werden; energiereich genug ist, um aus NBS ein Bromatom zu

abstrahieren. Laut INDO-Rechnungen am Oxiranylmethylradikal¹⁷⁾ ist die radikalstabilisierende Wirkung des Epoxidringes bei einem Torsionswinkel zwischen einer Methylen-C,H-Bindung und Epoxid-C,H-Bindung von -9° (-74°) am stärksten (schwächsten) ($\Delta H = 35.6$ kJ/mol). Abschätzungen für die aus **9** bzw. **10a** primär erzeugten Oxiranylallylradikale ergeben – bei einem ebenen Basissechseck – einen entsprechenden Torsionswinkel von -30° und somit eine für die NBS-Bromierung nicht ungünstige Wechselwirkung. Im vorhinein völlig offen war allerdings die Frage nach der Regio- und Stereoselektivität der Bromaddition an die intermediären Allylradikale.

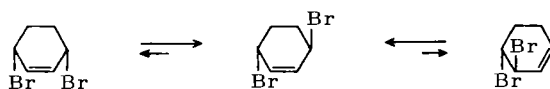


Schema 2

In Schema 2 ist die in wesentlichen Zügen in einer vorläufigen Mitteilung 1972¹⁸⁾ publizierte Synthese für **3** skizziert. Sie wurde in der Zwischenzeit soweit optimiert, daß jetzt – bezogen auf **8** – eine Gesamtausbeute von 59% erreicht werden kann. Die Epoxidierung von **8** – bzw. von den bei der *Birch*-Reduktion nach Grobfraktionierung anfallenden Gemischen mit Benzol – mit Peressigsäure wurde in Anlehnung an eine Patentschrift¹⁹⁾ modifiziert; unter effektiver Bindung der freigesetzten Essigsäure und des Wassers durch Natriumacetat wird **9** in 4 M Ansätzen in 80–90proz. Ausbeute gewonnen. Die Schwachstelle der Synthese blieb lange das *anti-cis*-Dibromid **13a**; nicht nur, weil bei der zweifachen Allylbromierung von **9** mit NBS bevorzugt das *trans*-Isomere **11a** entsteht, auch die Ausbeute an Dibromiden insgesamt war eher unbefriedigend. Für den letzteren Nachteil sind – gute NBS-Qualität vorausgesetzt – vor allem Nebenreaktionen verantwortlich, welche mit fortschreitendem Umsatz zunehmend rascher NBS verbrauchen und eine vollständige Umsetzung der intermediären Monobromide **10a** auch bei großem NBS-Überschuß verhindern. Dementsprechend ist die für andere Zwecke ausgearbeitete selektive Einfachbromierung (1 M CCl₄-Lösung, Rückfluß, 1.05 Äquiv. NBS, AIBN)²⁰⁾ unproblematisch; sofern während der Reaktion frei werdendes Brom – wogegen die Mono- (**10a**) und die Dibromide (**11a**–**13a**) nachweislich empfindlich sind – durch Ethylen gebunden und durch NBS evtl. noch eingebrachtes Wasser azeotrop abdestilliert wird, sind bei 1 M Ansätzen Ausbeuten von 87–90% reproduzierbar. Bei der analogen „Eintopf“-Zweifachbromierung von **9** hingegen enthält das nicht kristallisierende

ölige Reaktionsprodukt nach Verbrauch von 3 Äquivv. NBS laut DC- und 360-MHz- ^1H -NMR-Analyse – außer diversen Nebenprodukten – 65–75% Dibromide (typisches durchschnittliches Verhältnis für **11a**:**12a**:**13a** von 56:5:39) und noch 10–15% Monobromide **10a**. Zwar lassen sich die Dibromide aus Trichlorethylen/PE (30–50°) bei –60°C sauber fraktionierend kristallisieren; der Zeitaufwand indes ist beträchtlich und der Verlust (isoliert 60–70%) betrifft vor allem das erwünschte, leichter lösliche **13a**. Diese Komplikationen sind bei zweistufiger Bromierung und Einschaltung einer Reinigungsoperation weitgehend vermeidbar. Beim derzeitig praktizierten Vorgehen wird 1 mol **9** gezielt zu **10a** bromiert, die Reaktionslösung kalt über eine SiO_2 -Säule filtriert – Verunreinigungen (AIBN und Folgeprodukte) sowie 8–10% Nebenprodukte (Phenole, NBS-Addukte (?)) werden praktisch vollständig zurückgehalten – und anschließend mit weiteren 1.2 mol NBS behandelt. Nach SiO_2 -Filtration (Verlust ca. 10%) enthält die Reaktionslösung laut DC- und ^1H -NMR-Analyse in der Regel nur die Dibromide **11a** (1 α , 2 α , 5 β , 6 α -; Schmp. 118°C), **12a** (1 α , 2 β , 5 β , 6 α -; Schmp. 132°C) und **13a** (1 α , 2 α , 5 α , 6 α -Isomeres; Schmp. 98°C) im durchschnittlichen Verhältnis von 59:5:36. Das rasch kristallisierende Rohprodukt (182–203 g, 72–80%) kann, evtl. nach Auswaschen mit Trichlorethylen/PE, direkt zur Äquilibrierung eingesetzt werden.

Weder auf der Stufe der Monobromide **10a**, noch der Dibromide **11a**–**13a**, gibt es Hinweise auf weitere, aus einer Allylwanderung resultierende isomere Bromide. Dies ist im Einklang z. B. mit der Stabilität der reinen Dibromide, die sich auch beim Erhitzen bis zum Schmelzen nicht verändern. Dieser für das Gesamtergebnis entscheidende Sachverhalt war von vornherein nicht selbstverständlich; so ist z. B. von den nachstehenden strukturähnlichen Dibromiden bekannt, daß sie sich schon bei 20°C ins Gleichgewicht setzen²¹⁾.



Verhältnismäßig aufwendig ist die Reingewinnung von **11a**, **12a** und **13a**. Säulenchromatographische Trennversuche blieben ohne Erfolg. Durch präp. DC kann nur **11a** von **12a** und **13a** abgetrennt werden. Im experimentellen Teil sind aber die Bedingungen ausführlich beschrieben, unter denen die einzelnen Dibromide aus Gemischen unterschiedlicher Zusammensetzung durch fraktionierende Kristallisation rein isoliert werden können. Die für die Nacharbeitung hilfreichen 60-MHz- ^1H -NMR-Spektren der Dibromide sind in Abb. 1 wiedergegeben. Die anschließend begründete Zuordnung deckt sich mit der Erwartung, daß dem anteilig stark bevorzugten Isomeren die *trans*-Struktur zukommt bzw. daß das Isomere mit dem höheren Dipolmoment jeweils den höheren Schmelzpunkt und die geringere Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln besitzt. Bewiesen ist die *anti-cis*-Struktur **13a** schließlich für das Isomere mit dem Schmp. 98°C durch das Ergebnis der KMnO_4 -Oxidation.

Vor allem im Zusammenhang mit dem strikt stereospezifischen Verlauf der Epoxidierung aller drei Dibromide **11a**–**13a**^{6, 22)} stellte sich die Frage nach der Vorzugskonformation²³⁾. Zu unterscheiden war – wie nachstehend für **11a** skizziert – prinzipiell zwischen den drei Alternativen: eben (**11a'**), geschlossene (**11a''**) bzw. offene Wanne (**11a'''**). Die Analyse der 360-MHz- ^1H - und der ^{13}C -NMR-Spektren (Tab. 1) erlaubt den Schluß, daß alle drei Dibromide die gleiche, geschlossene

Wannenkonformation einnehmen. Das hierfür maßgebliche Argument – eine ausführliche Diskussion wird im größeren Rahmen separat geführt werden²⁵⁾ – ergibt sich aus dem Vergleich der nach modifizierten Karplus-Gleichungen²⁶⁾ ohne Berücksichtigung von Substituenteneffekten als Funktion des Faltungswinkels α berechneten und der gemessenen H/H-Kopplungskonstanten. Exemplarisch wird in Abb. 2 für 11a dargestellt, daß Übereinstimmung bei einer Fehlerbreite von 0.7 Hz nur unter Annahme der geschlossenen Wanne und nur für die in Tab. 1 getroffene Zuordnung gegeben ist.

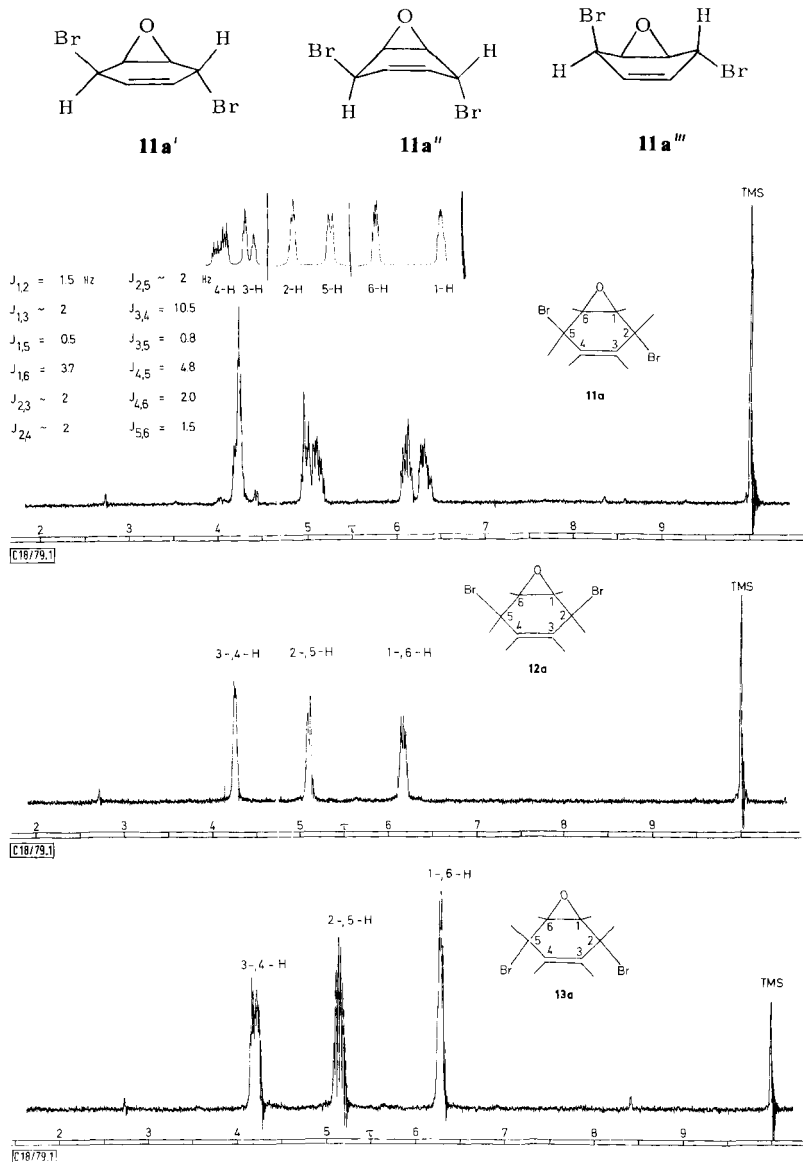


Abb. 1. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren [CDCl_3 , 60 (Ausschnitt 360) MHz] von 11a, 12a und 13a

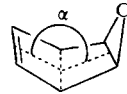
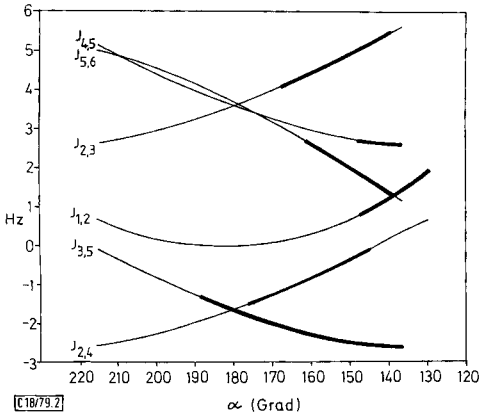


Abb. 2. Für **11a** berechnete H/H-Kopplungskonstanten als Funktion des Faltungswinkels α

Weitgehend vergleichbar ist die Situation mit den symmetrischen **12a** und **13a**. In den ^{13}C -NMR-Spektren ist bezüglich der Gleichartigkeit der Geometrie der Befund aufschlußreich, daß die chemische Verschiebung von C-2, -5 bei α - bzw. β -Stellung der Bromreste in den drei Isomeren sehr ähnlich ist.

Im Hinblick auf die für **3** vorgesehenen präparativen Verwendungen war das Ergebnis der Bromierung von **9** mit bestenfalls 29% isolierter Ausbeute (bezogen auf **9**) an brauchbarem Dibromid **13a** sehr limitierend. Da die ohnedies nur in beschränktem Rahmen mögliche Variation der NBS-Bromierungsbedingungen (Konz., Zeit) keine selektivere Bildung von **13a** einbrachte, haben wir nach Möglichkeiten gesucht, auch die Dibromide **11a/12a** durch Umwandlung in **13a** für die Synthese von **3** nutzbar zu machen. Nachdem dies thermisch nicht möglich ist, bot sich Katalyse durch lösliche, ionische Bromide an. In der Tat erfolgt bei 20°C in Gegenwart eines geeigneten Tetraalkylammoniumbromids eine je nach Lösungsmittel mehr oder weniger schnelle Gleichgewichtseinstellung mit je nach Polarität des Mediums wechselnden, ^1H -NMR-spektrometrisch gemessenen Gleichgewichtsanteilen (Tab. 2). Dabei bleibt das *trans*-Dibromid **11a** stets größte Komponente, der Anteil des im Originalgemisch nur geringfügig vorhandenen, stärkst polaren **12a** wird im polaren Medium vervielfacht, während **13a** im unpolaren Medium einen Anteil bis zu 38% erreicht. Da aber – vgl. Tab. 3 im exp. Teil – **13a** in CCl_4 ca. 2.5 mal leichter löslich ist als **11a** und ca. 9 mal leichter als **12a**, wird durch Auskristallisieren von **11a** und **12a** aus CCl_4 ein an **13a** stark angereichertes Gemisch (typisches Verhältnis 27% **11a**, 7% **12a**, 66% **13a**) erhalten. Es fällt auf, daß das Produktverhältnis nach der Äquilibrierung in CCl_4 recht gut mit dem des nach der NBS-Bromierung anfallenden Gemisches übereinstimmt. Die Vermutung liegt nahe, daß die Bromierung unter thermodynamischer Kontrolle erfolgt.

Aus Gründen, die im nächsten Abschnitt verständlich werden, war es wünschenswert geworden, auf der Hydroxylierungsstufe **13a** \rightarrow **14a** das Dibromid **13a** durch das Dichlorid **13b** zu ersetzen. Thermische und photochemische Versuche zur Allylchlorierung in **9** u. a. mit *tert*-Butylhypochlorit unter mehrfach variierten Bedingungen erbrachten wechselnde Ausbeuten an Monochloriden **10b**, nicht aber nennenswerte Ausbeuten an Dichloriden **11b**–**13b**. An letzteren auch in anderem Zusammenhang interessiert, haben wir deren Herstellung durch Brom/Chloraustausch

Tab. 1. ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten [τ , δ (ppm)] für die Dihalogenide **11a, b**–**13a, b**

	1-H	2-H	3-H	4-H	5-H	6-H
11a (11b)	6.32 (6.35)	4.99 (5.06)	4.27 (4.31)	4.17 (4.18)	5.11 (5.24)	6.10 (6.29)
12a (12b)	6.17 (6.27)	5.07 (5.19)	4.23 (4.34)	4.23 (4.34)	5.07 (5.19)	6.17 (6.27)
13a (13b)	6.29 (6.41)	5.14 (5.24)	4.20 (4.19)	4.20 (4.19)	5.14 (5.24)	6.29 (6.41)
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
11a (11b)	58.8 (56.7)	38.8 (48.1)	126.0 (125.4)	126.1 (126.4)	43.1 (52.5)	54.4 (53.7)
12a (12b)	59.0 (56.6)	42.3 (52.0)	127.3 (126.7)	127.3 (126.7)	42.3 (52.0)	59.0 (56.6)
13a (13b)	53.3 (52.7)	38.9 (48.3)	124.5 (124.7)	124.5 (124.7)	38.9 (48.3)	53.3 (52.7)

Tab. 2. Isomerisierungs-gleichgewichte (rel. %; 20° C) der Dibromide **11a**–**13a**

	$\text{CCl}_4^{\text{a)}$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2^{\text{b)}$	$\text{CH}_3\text{CN}^{\text{b)}$
11a	58	55	47
12a	4	21	30
13a	38	24	23

^{a)} $(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{NBr}$. – ^{b)} $(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{NBr}$.

in **11a**–**13a** angestrebt. Da es sich dabei um Gleichgewichtsreaktionen handelt, sind die Aussichten für einen möglichst quantitativen Austausch beider Br-Reste statistisch natürlich nicht sehr gut. Unter Phasentransferbedingungen erfolgt der Austausch bei 20° C nur langsam; zudem wird die Reinisolierung der Dichloride dadurch erschwert, daß analoge Dichloride und Dibromide sowie die gemischten Dihalogenide lückenlos Mischkristalle bilden. Langsam und unter beträchtlicher Zersetzung verliefen auch Versuche unter Einsatz von Cl^\ominus -Ionenaustauschern in Aceton, Methyl-ethylketon oder Acetonitril. Um die Gleichgewichte irreversibel auf die Seite der Dichloride zu verschieben, sollten diese destillativ aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden. Die Ergebnisse der Äquilibrierung mit Tetraethylammoniumchlorid in Sulfolan – dieses Lösungsmittel hat einen geeigneten Siedepunkt und ein gutes Lösungsvermögen für die niedermolekularen Tetraalkylammoniumsalze – und destillativen Entzugs der Dichloride konnten indes nicht zufriedenstellen: der Partialdruck der Dichloride war bei dem verhältnismäßig großen Volumen an Solvens und Ammoniumsalz für eine zersetzungs-freie Abtrennung nicht ausreichend. Tetrakis(2-chlorethyl)-ammoniumchlorid²⁷⁾ mit seiner im Verhältnis zu austauschbarem Chlor kleineren Molmasse war in Sulfolan, erst recht in Hexamethaphol, nicht genügend löslich. Frei von diesem Nachteil ist das bislang nicht beschriebene Tetrakis(3-chlorpropyl)ammoniumchlorid; in Sulfolan mit dem Gemisch von **11a**–**13a** äquilibriert, ließen sich ca. 70% des Gemisches **11b**–**13b** gewinnen. Eine weitere Steigerung auf 85% Rohgemisch wurde mit einem Gemisch aus 1,2,4-Tris(chlormethyl)benzol und Tetrabutylammoniumchlorid erreicht.

Die Reinisolierung der einzelnen Dichloride ist davon abhängig, daß letzte bromhaltige Komponenten aus dem Rohgemisch entfernt werden. Hinweise auf ein praktikables Vorgehen brachte die Beobachtung, daß die Dibromide mit Silbernitrat in Methanol sehr viel schneller als die Dichloride reagieren (auf diese Weise ist auch ohne Verbrennung eine brauchbare Chlor/Brom-Bestimmung im Produktgemisch möglich). Nach Umsetzung des Rohgemisches mit einer auf den Bromgehalt berechneten Menge Ag_2CO_3 in Dioxan/Wasser und chromatographischer Abtrennung der dabei gebildeten Alkohole fällt das Gemisch **11b**–**13b** (80–85%) analysenrein an. Bei Lös-

lichkeitsverhältnissen, die sehr ähnlich denjenigen der Dibromide sind, können die Dichloride analog getrennt werden. Auch die in anderem Zusammenhang bestimmten Gleichgewichtsverhältnisse der Dichloride sind denen der Dibromide recht ähnlich; mit dem Unterschied, daß – durchaus verständlich – das Isomere **12b** einen relativ größeren Anteil erreicht. Nachteilig allerdings ist, daß wegen der sehr viel langsameren Gleichgewichtseinstellung und evtl. auch wegen der in aprotischem Milieu höheren Basizität des Cl^\ominus -Ions gegenüber dem Br^\ominus -Ion stets partielle Zersetzung in Kauf genommen werden muß. Die spektroskopische (^1H -, ^{13}C -NMR, Tab. 1) Unterscheidung von **11b**–**13b** basiert auf den bei **11a**–**13a** bewährten Kriterien; zweifellos liegen auch die Dichloride in der geschlossenen Wannenkongformation vor. Die geometrische Ähnlichkeit kommt beispielsweise in der guten Übereinstimmung der zahlreichen für die *trans*-Verbindungen **11a/11b** gemessenen Kopplungskonstanten zum Ausdruck.

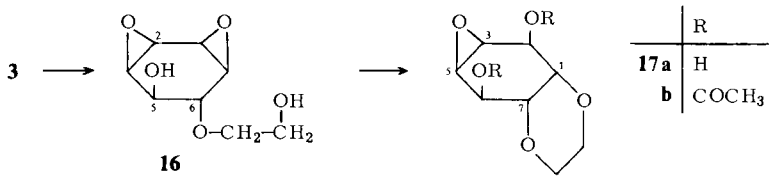
Ein gewisser Engpaß in der Synthese von **3** ist noch immer die *cis*-Hydroxylierung **13a** → **14a** mit Kaliumpermanganat. Bei der durch die Löslichkeit von **13a** vorgegebenen Beschränkung hinsichtlich des Lösungsmittels (Aceton, Methanol, Ethanol) und der relativ langsamen Umsetzung von **13a** spielen mehrere, im einzelnen nicht geklärte Konkurrenzprozesse eine Rolle. Nach mehrfacher Variation der Reaktionsbedingungen werden in Aceton/Wasser 40%, in Methanol/Wasser oder Ethanol/Wasser immerhin reproduzierbar 78–82% eines Gemisches aus **14a** und **15a** (ca. 5:1) isoliert. Da **15a** nach Ausweis von Kontrolleexperimenten nicht aus **14a** entsteht, ist dessen direkte Bildung aus dem intermediären cyclischen Manganester wahrscheinlich. Großer apparativer Aufwand entsteht bei der KMnO_4 -Oxidation dadurch, daß bei der notwendigerweise niedrigen Temp. von –5 bis 0 C die Löslichkeit von **13a** in 90proz. Methanol bzw. Ethanol nur sehr mäßig ist, so daß bei 5 l Volumen nur ca. 0.2 M Ansätze möglich sind. Die gegenüber **13a** ca. 3 mal bessere Löslichkeit des Dichlorids **13b** macht dessen Einsatz bei dem bedeutend größeren Aufwand der Herstellung jedoch nicht lohnend.

Die Hydroxylierung von **13a** erfolgt stereospezifisch von der Seite des Epoxidringes, was verstehen läßt, daß **11a** unter gleichen Bedingungen nur sehr langsam, **12a** nicht nachweisbar reagiert. Man kann deshalb bei der Herstellung von **3** auf die sehr zeitaufwendige völlige Trennung von **11a**–**13a** verzichten und das nach Kristallisation aus CCl_4 kristallin anfallende 27:7:66-Gemisch einsetzen. Die Abtrennung von **11a/12a** bei der Aufarbeitung des Rohproduktes macht keine Schwierigkeiten, die Ausbeute an **14a/15a** sinkt aber auf 64–68%.

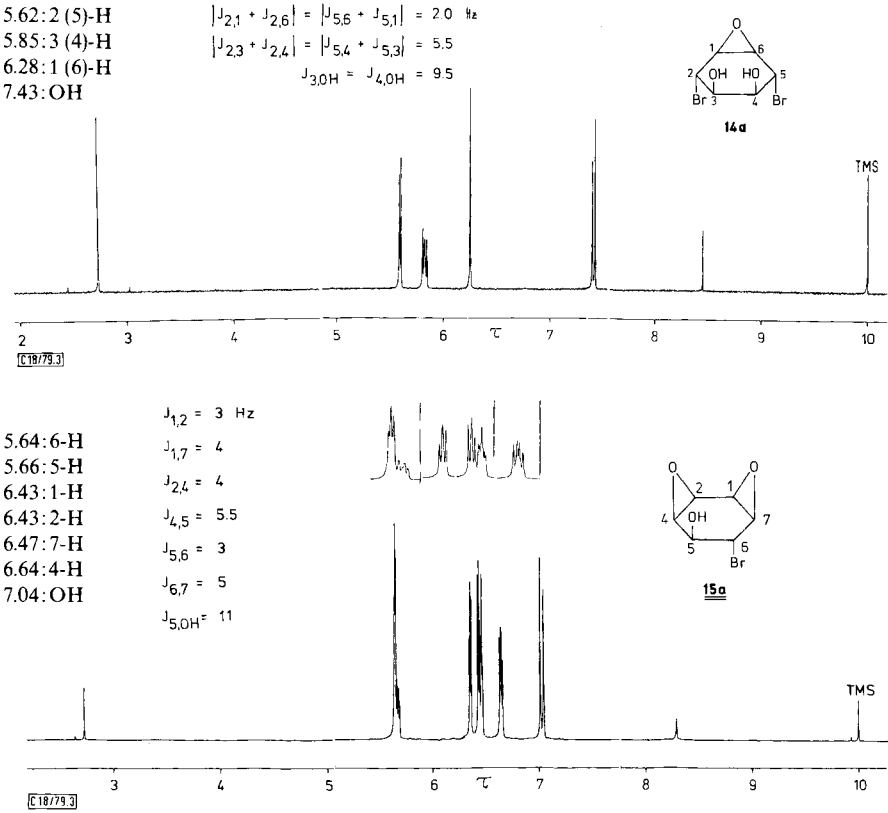
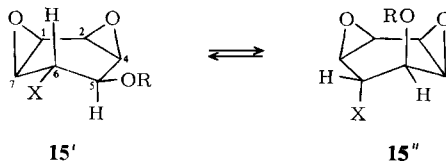
Bei der a priori-Bewertung der im Schema 2 skizzierten Reaktionsfolge war vorausgesetzt, daß es gelingen würde, die Epoxidbildung zu **15a** und **3** ohne konkurrierende Epoxidöffnungen gerade auch in dem – wegen der „offenen“ Unterseite besonders gefährdeten – Endprodukt **3** zu bewerkstelligen. Eine wesentliche Bedingung hierfür, die unter möglichst milden Bedingungen ausreichende Besetzung der für den Ringschluß günstigen Konformation, schien – insoweit als die konformativen Verhältnisse der Alkohole für diejenigen der zugehörigen Alkoholate exemplarisch sein können – nach Modellbetrachtungen an **14a** und **15a** erfüllt. Damit darf die für **14a** in den ^1H - und ^{13}C -Spektren dokumentierte Symmetrie, speziell die dem 360-MHz-Spektrum direkt entnommene $J_{2,3} = J_{4,5}$ -Kopplung von 5.1 Hz im Sinne eines Gleichgewichtes zwischen den – auch durch röntgenographische Untersuchungen²⁸⁾ von vergleichbaren Substraten erhärteten – Halbsesselkonformationen mit jeweils einem quasi-diaxialen OH/Br-Vicinalpaar interpretiert werden. Dennoch blieben die Ausbeuten bei der Umsetzung von

14a mit den zur Epoxidbildung aus vicinalen Halogenalkoholen meist gebräuchlichen Basen wie Alkalihydroxid (Methanol) oder Alkalimethanolat (Methanol) vor allem wegen Substitutionsreaktionen an **3** unbefriedigend (bis 40%)¹²⁾. Vorteilhaft war das System Mononatriumglycolat/Tetrahydrofuran. Diese Base ist bei einem pK_a -Wert von 14.2 gerade stark genug, um aus den wegen der I-Effekte der benachbarten Reste relativ aciden Alkoholfunktionen in **14a** bzw. **15a** die konjugaten Basen freizusetzen, und ist weniger nucleophil als OH^\ominus oder $\text{CH}_3\text{O}^\ominus$. Nucleophile Epoxidöffnungen werden zudem dadurch zurückgedrängt, daß in Tetrahydrofuran zwar **14a**, **15a** und auch Glycol, nicht aber das Glycolat und **3** gut löslich sind. Zwischen 15 und 25 °C und mit 2.15 Äquiv. Base (totaler Umsatz (DC) von **14a** und **15a**) beträgt die Ausbeute an isoliertem **3** ca. 93%. Hierzu ist allerdings der Zusatz von Al_2O_3 zur Reaktionsmischung notwendig, welches dem Rohprodukt die für eine quantitative Extraktion von **3** mit Methylenchlorid notwendige körnige Konsistenz verleiht.

Die Ausbeute an **3** ist kritisch an die Reaktionsbedingungen gebunden. Bei größerem Überschuß an Base, längeren Reaktionszeiten und erhöhten Temperaturen wird zunehmend die Umsetzung von **3** mit der Base abträglich²⁹⁾. Als je nach Bedingungen in wechselnden Mengen auftretende Folgeprodukte sind die Glycoladdukte **16** und **17a** identifiziert. Für die Dirole und das Diacetat **17b** sind u. a. der Spektrenvergleich mit **15a** – **c** bzw. ^1H - und ^{13}C -NMR-spektrometrisch belegte C_s -Symmetrie sowie Vicinalstellung von Epoxidring und $\text{OH}(\text{OAc})$ -Gruppen strukturbeweisend. Der ebenfalls zu einem symmetrischen Produkt führende Zweitangriff an C-2 in **16** ist sterisch ohnedies wenig plausibel.



Die Zwischenstufe **15a** ist unter diesen Bedingungen nicht selektiv erhältlich. Bei Einsatz von einem Äquiv. Base werden neben vergleichbaren Anteilen **14a** und **3** ca. 45% **15a** gewonnen. Die Reaktionsschritte **14a** → **15a** und **15a** → **3** sind demnach vergleichbar schnell. Ohne Komplikationen durch Epoxidöffnungsreaktionen lassen sich die Schritte **14a** → **15a** und **15a** → **3** mit „Diazabicyclononen“ (DBN) als Base durchführen. In siedendem Tetrahydrofuran (2.2 Äquiv. DBN) ist die Reaktion zwar erst nach Stunden beendet, die Ausbeute an **3** aber praktisch quantitativ. Laut DC- und ^1H -NMR-Kontrolle ist der zweite Epoxidringschluß jetzt so viel langsamer, daß bei 1.1 Äquiv. Base und auf 20 °C erniedrigter Reaktionstemperatur nach 2 h der 1,2:3,4-Dianhydro-6-brom-6-desoxy-*epi*-inosit **15a** hochselektiv (bis 96%) gewonnen werden kann. Eine gleichermaßen eindeutige kinetische Differenzierung zweier aufeinanderfolgender Epoxidringschlußreaktionen haben wir unter analogen Bedingungen inzwischen auch an einem Stereoisomeren von **14a** realisiert und präparativ genutzt⁶⁾. Ohne eine zwingende Erklärung für den Einfluß von Base bzw. Medium auf die relativen Geschwindigkeiten versuchen zu wollen, sei auf die Beeinflussbarkeit des Konformerengleichgewichtes im Gerüst **15** hingewiesen. In dem in CDCl_3 registrierten ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 3) werden $J_{4,5}$ -, $J_{5,6}$ - und $J_{6,7}$ -Werte (5.5, 3.0, 5.0 Hz) gemessen, die – auch unter Berücksichtigung der unterschied-

Abb. 3. ^1H -NMR-Spektren (CDCl_3 , 360 MHz) von **14a** und **15a**

lichen Substituenteneinflüsse – signifikant von den für zahlreiche Strukturanaloga mit klar begünstigter ä,ä-Stellung der Substituenten an C-5, -6 (**15'**) gemessenen Kopplungen³⁰⁾ abweichen. Einer starken intramolekularen Wasserstoffbrücke mit 0(8) ($J_{5,0H} = 11.0 \text{ Hz}$)³²⁾ ist es zuzuschreiben, daß Konformationen mit quasi-diaxialer Ausrichtung der OH/Br-Reste (im Extrem **15''**) nachhaltig besetzt werden. Demgegenüber weisen die J -Werte (z. B. $J_{5,6} = 6.5 \text{ Hz}$) des $[\text{D}_6]$ Aceton-Spektrums (s. exp. Teil) einen beträchtlich größeren Anteil von **15'**-Konformationen aus.

Das Vorhaben, analog dieser Synthese von **3** aus **13a** das *trans*-Trioxid **4** aus dem Dibromid **12a** bzw. dem Dichlorid **12b** zu gewinnen, war an jeweils verschiedenen Stufen gescheitert⁶⁾. Als einer der Gründe wurde im zweiten Fall die Qualität der Abgangsgruppe (Cl^\ominus) vermutet. Es

bot sich an, zur Kontrolle das Verhalten von **14c** gegenüber den bei **14a** wirksamen Basen zu überprüfen. Wir haben deshalb **14c** aus **13b** hergestellt, wobei gegenüber **13a** keine signifikanten Unterschiede in Geschwindigkeit, Stereospezifität und Reaktionsergebnis konstatiert werden. Nachteilig ist, daß nicht umgesetztes **13b** bei der Aufarbeitung wegen großer Flüchtigkeit (mit Wasser- und Methanoldampf) nur mit großem Aufwand verlustfrei zurückgewonnen werden kann. Die *J*-Werte von **14a/14c** sind so ähnlich, daß die konformativen Gegebenheiten die gleichen sein müssen. Nicht sonderlich verschieden sind **14a/14c** in ihrer Reaktivität gegenüber Natriumglycolat bzw. DBN in Tetrahydrofuran. Der nur qualitativ geführte Vergleich läßt erkennen, daß **14c** mit Natriumglycolat ca. 20 mal langsamer, dennoch aber mit vergleichbarer Ausbeute zu **3** reagiert. Die Umsetzung mit DBN ist noch stärker verlangsamt. Bei erhöhter Reaktionstemperatur von 65°C wird **15c** vergleichbar selektiv gebildet, die Ausbeute jedoch stark durch Zersetzungseffekte beeinträchtigt.

3 kristallisiert in schön ausgeprägten Quadern und sublimiert unterhalb des Schmelzpunktes, wobei es sich teilweise zersetzt. Es ist mäßig löslich in Chloroform, Wasser, Methylenchlorid, Methanol; wenig löslich in Acetonitril, Ethanol und Aceton; kaum löslich in Benzol, Tetrahydrofuran, Ether und nahezu unlöslich in CCl₄ oder Petrolether. ¹H-(τ = 6.62 (CD₃CN); 6.38 (D₂O)) und ¹³C-Daten (δ = 46.2 (CD₃CN); J_{C,H} = 182 Hz)³³ sowie die Zerfallweise bei Elektronenbeschuß (s. exp. Teil) sind typisch für die Epoxiduntereinheit³⁴). Die Ergebnisse der von Heilbronner et al. an **3** – wie auch **22** – durchgeführten PE-Studien³⁵) werden gesondert mitgeteilt. Nach der Röntgenstrukturanalyse von Littke und Drück³⁶) (Abb. 4) ist **3** innerhalb enger, durch die Gitterkräfte gegebener Grenzen planar; die drei durch Sauerstoffatome, Kohlenstoffatome und Wasserstoffatome gebildeten Ebenen sind nahezu parallel. Da die Gitterumgebung der Moleküle und die Moleküle selbst keine gemeinsame Symmetrie aufweisen, sind die Gitterkräfte auf alle Atome verschieden, die Abweichungen der Atomlagen von idealer Symmetrie damit unregelmäßig. Die Entfernung der Sauerstoffatome (2.818 Å) und der Wasserstoffatome untereinander entsprechen ziemlich genau der Summe der jeweiligen van der Waals-Radien. Die C–C-Bindungslänge von 1.48 Å ist in guter Übereinstimmung mit Erwartungswerten für C_{sp²}–C_{sp²}-Einfachbindungen.

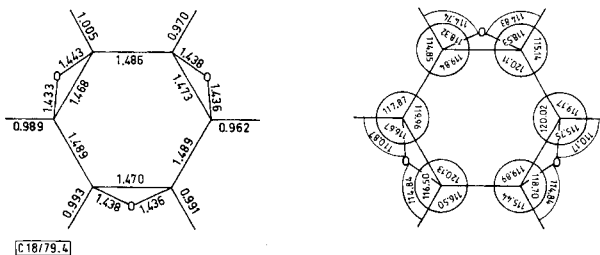
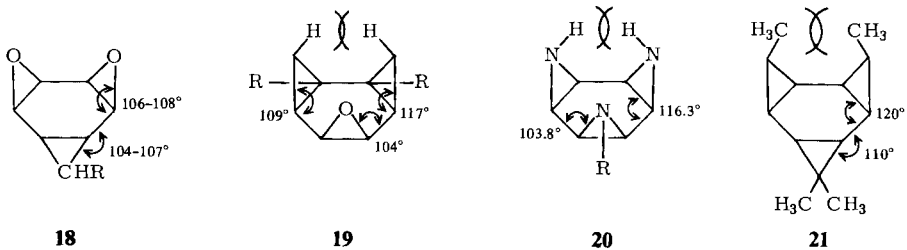


Abb. 4. Bindungslängen und Bindungswinkel von **3**

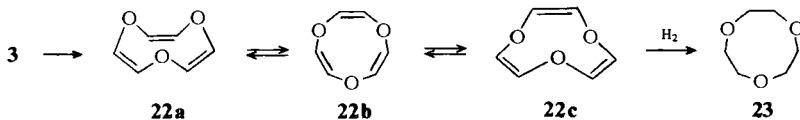
Die Größe des Interplanarwinkels des Basissechsrings mit den Epoxidringen (106.9°) werten wir als Indiz dafür, daß die durch Abstoßung der drei *cis*-ständigen Sauerstoffatome verursachte Spannung eher gering ist; der Winkel ist praktisch gleich groß wie in den Dioxiden **18** (R = CO₂CH₃, CN)³⁷) und nur wenig größer als im *cis*-Monoxid **19**³⁸). Die geometrischen Konsequenzen bei stärkerer transannularer sterischer Kom-

pression werden deutlich an den weniger symmetrischen Systemen **19**–**21** mit „innenständigen“ Wasserstoffen bzw. Methylgruppen; die Interplanarwinkel (zwischen Dreiring und der Ebene aus α -C-Atomen und dem Mittelpunkt der Verbindungslinie von β -C-Atomen) sind bei **19** um durchschnittlich ca. 6° , bei **20**³⁹⁾ um ca. 10° und bei **21**⁴⁰⁾ sogar um ca. 13° größer als bei **18** oder **3**.



$3\sigma \rightarrow 3\pi$ -Isomerisierung **3** \rightarrow **22**

3 wandelt sich – $^1\text{H-NMR}$ -spektrometrisch gut verfolgbar – beim Erhitzen in Dimethylsulfon (DMSO_2) oder Sulfolan oberhalb von 200°C langsam und unter partieller Zersetzung in das *cis,cis,cis*-1,4,7-Trioxonin (1,4,7-Trioxacyclononatrien) **22** (Sdp. $52^\circ\text{C}/14$ Torr) um. Bei der Pyrolyse in der Gasphase (470 – 550°C , 0.1 – 0.4 Torr) wird **22** praktisch quantitativ ($>95\%$) isoliert. Diese Einheitlichkeit des Produktes geht erst bei Pyrolysen oberhalb von 550°C verloren; dabei entstehen mit steigender Temp. zunehmend weitere Produkte, unter denen Furan, Keten, Benzol identifiziert sowie Aldehyde $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch angezeigt sind. Zwischen 550 und 700°C pyrolysierte Proben von **3** und **22** liefern weitgehend ähnliche, komplexe Zerfallsmuster. Auf Grund empfindlicher und gezielter Analyse (DC, GC) kann für **3** ausgeschlossen werden, daß mit der Umwandlung zu **22** eine auch nur sehr geringfügige Isomerisierung zu dem unter diesen Bedingungen bis 500°C beständigen *trans*-Isomeren **4** verbunden ist⁴¹⁾. Die Umwandlung **3** \rightarrow **22** ist – wie alle früheren Beispiele dieser Art – nicht nachweisbar reversibel. Die nach der Inkrementmethode abgeschätzten Reaktionsparameter $\Delta H^\ddagger = -77.2$ kJ/mol (ohne Ringspannungseffekte bzw. Dipol-Dipol-Abstoßung bei **3** und ohne explizite Berücksichtigung der Vorzugskonformation von **22**) und $\Delta S^\ddagger = 50 \pm 35$ J/grad·mol entsprechen recht gut den für den *cis*-Carbocyclus **1** ($X=Y=Z=\text{CH}_2$) erwarteten Werten⁴²⁾.



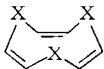
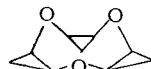
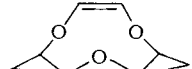
Die $^1\text{H-NMR}$ -spektrometrische Bestimmung der für die mechanistische Beurteilung der Umwandlung **3** \rightarrow **22** entscheidenden kinetischen Parameter wurde durch Zersetzungserscheinungen in sämtlichen in Frage kommenden, hochsiedenden polaren Lösungsmitteln beeinträchtigt. Aus den in $[\text{D}_6]\text{DMSO}_2$ zwischen 230 und 263°C bestimmten Halbwertszeiten für die Abnahme von **3** folgt ein E_a -Wert von 168 ± 12 kJ/mol⁴³⁾. In der Größenordnung stimmt dieser Wert gut überein mit den von Penny⁴⁴⁾

später in der Gasphase zwischen 202 und 263 °C ermittelten Daten $E_a = 177 \pm 6$ kJ/mol, $\log A = 14.9 \pm 0.6$.

Im Massenspektrum von **22** (70 eV) sind bei sehr intensivem M^+ -Peak (100%) die Bruchstücke $M^+ - O$ (1,4-Dioxocin), $M^+ - C_2H_2O_2$ (Furan) und $C_3H_3O_2$ (1,3-Dioxolenium?) angezeigt. 1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum bestehen jeweils aus einem scharfen Singulettsignal $\tau(CCl_4) = 4.30$ bzw. $\delta([D_6]Aceton) = 132.9$, welches jeweils bis $-90^\circ C$ keinerlei signifikante Änderung der chemischen Verschiebung oder der Linienbreite erfährt.

Einfachheit und Temperaturinvarianz der NMR-Spektren sind weniger Beleg für die Existenz von **22** in einer Vorzugskonformation mit C_{3v} - bzw. D_{3d} -Symmetrie (Krone **22a**, planarer Ring **22b**) als vielmehr für die hohe konformative Mobilität des Rings. Diese entspricht den früheren Befunden, wonach der Austausch der CH_2 -Gruppen im Cyclonona-1,4,7-trien **24** ($X = CH_2$) (C_{3v} -Krone)⁴⁵⁾ durch O-^{46,47)} bzw. NR-Elemente⁴⁸⁾ die konformative Stabilität des Gerüsts stark herabsetzt. Wir geben der flexiblen Sattelkonformation **22c** (C_2) den Vorzug, deren rasche Interkonversion die Symmetrie vor-tauscht. Hierfür sprechen folgende Gründe:

1. **22** bildet keine Alkalimetallkomplexe; das Argument ist, daß die Energie, welche für die zur Komplexbildung notwendige Fixierung in der relativ energiereichen Kronenkonformation **22a** erforderlich ist, auf Kosten der freien Komplexbildungsenthalpie geht;

**24****25****26****27**

$X = CH_2$ (50 °C)⁴⁵⁾

$X = CH_2$ (62 °C)⁴⁹⁾

$X = O$ (-25 °C) (= **22**)

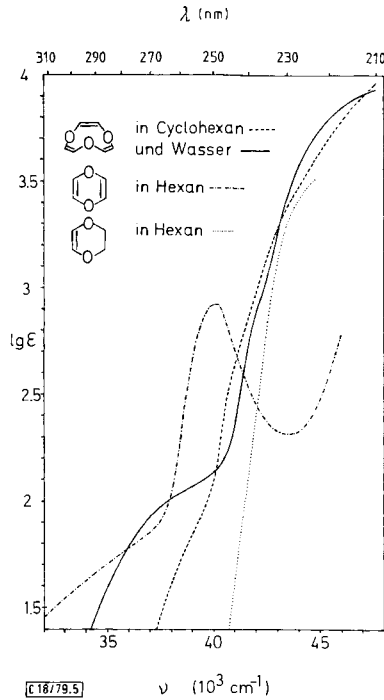
$X = O$ (212 °C)⁵⁰⁾

2. Der Schmelzpunkt von **22** ist mit $-25^\circ C$ außergewöhnlich tief. So beträgt die Schmelzpunktsdifferenz für die Carbocyclen **24/25** $12^\circ C$, für die Trioxaanalogen $237^\circ C$. Für diese Verbindungen ist mit Ausnahme von **22** die Krone (C_{3v}) als Vorzugskonformation bewiesen; es darf deshalb angenommen werden, daß **22** in einer Konformation mit geringerer Symmetrie bzw. mit kleinerem Dipolmoment vorliegt. Für letzteres spricht auch das chromatographische Laufverhalten von **22** und Trioxa-**25**. Dieser Rückschluß vom Schmelzpunkt auf Konformation bei **22** wird gestützt durch den Vergleich mit **26/27**. Der Schmelzpunkt von **26** ($113 - 114^\circ C$) – wahrscheinlich Krone – ist erheblich höher als der des symmetriegleichen **27** ($26^\circ C$) mit mobiler Sattelkonformation.

3. Der „S“-Wert⁵¹⁾ von **22** (-0.23), Verschiebung des 1H -Signals von CH_3CN bzw. Cyclohexan in **22**, liegt im Erwartungsbereich von Verbindungen mit schwach paramagnetischem Kreisstrom (z. B. COT: -0.16). Von **22** als potentielltem 12π -Elektronensystem würde man bei einer ebenen Geometrie einen deutlich negativen Wert erwarten.

4. Das UV-Spektrum (Abb. 5) ist dem des nicht-ebenen 1,4-Dioxens ähnlicher als dem des eher ebenen 1,4-Dioxins⁵²⁾. So fehlt die 250-nm-Bande des letzteren, welche der Beteiligung eines Sauerstoffs an der Konjugation zugeschrieben wird⁵³⁾.

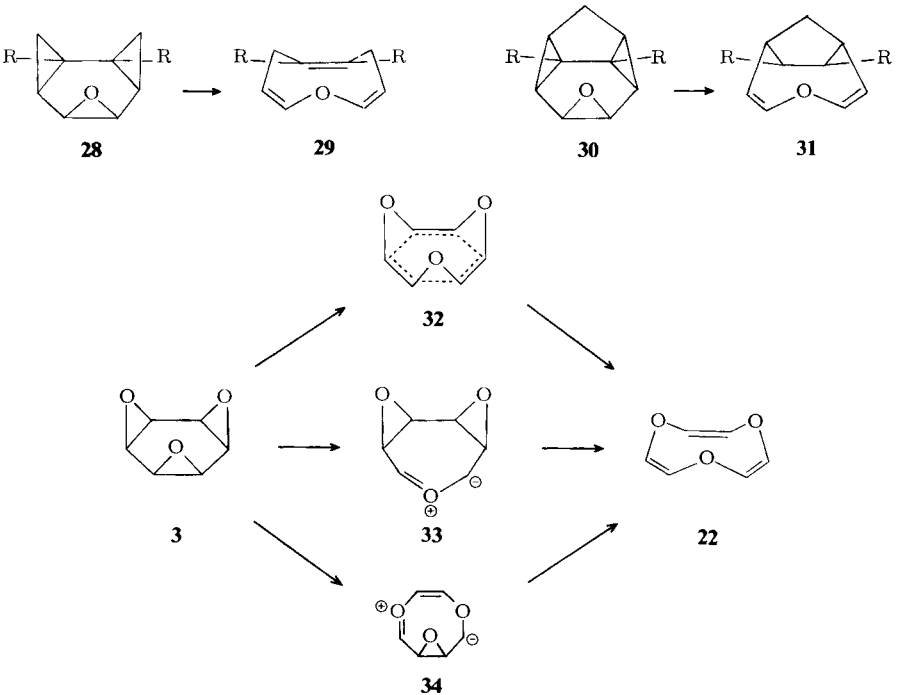
Erwähnt sei, daß im Gegensatz zum Cyclononan⁵⁴⁾ auch **23** laut Tieftemperatur-IR- und ^{13}C -NMR-Messungen eine unsymmetrische (Sattel-)Konformation bevorzugt⁵⁵⁾.

Abb. 5. UV-Spektren von **22**, 1,4-Dioxen und 1,4-Dioxin

23 hatten wir durch katalytische Hydrierung von **22** hergestellt; die Reinisolierung wird allerdings dadurch erschwert, daß mit verschiedenen Katalysatoren (Raney-Ni, Pt; Methanol) und bei verschiedenen Temperaturen immer partielle Hydrogenolyse eintritt. Eine Optimierung wurde eingestellt, als zwischenzeitlich Dale et al.⁵⁶⁾ mit der Trimerisierung des Ethylenoxids einen einfachen Zugang zu **23** gefunden hatten.

Klassifizierung der Reaktion $3 \rightarrow 22$ als $[\sigma 2s + \sigma 2s + \sigma 2s]$ -Cycloreversion

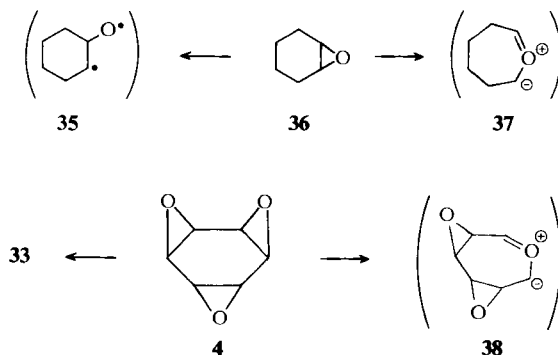
Der eingangs angesprochene Heteroatomeinfluß macht **3** zum stabilsten *cis*-[1.1.1]-Tris- σ -homobenzol⁵⁷⁾. Dessen $3\sigma \rightarrow 3\pi$ -Isomerisierung zu **22** paßt sich insofern in die Reihe der vorausgehenden Beispiele **28** (\rightarrow **29**)³⁾ und **30** (\rightarrow **31**)⁵⁸⁾ ein, als dieser Prozeß trotz der hier sehr hohen Aktivierungsschwelle ohne jede Konkurrenz, z. B. durch C–O-Spaltung, abläuft. Die Klassifizierung als $[\sigma 2s + \sigma 2s + \sigma 2s]$ -Cycloreversion, d. h. als Synchronprozeß mit weitgehend kooperativer Spaltung der drei Epoxid-C–C-Bindungen und einem durch Sechselektronendelokalisierung energetisch stabilisierten „trishomoaromatischen“ Übergangszustand **32** – die C_{3v} -Symmetrie dieses Formelbilds wird nicht impliziert⁵⁹⁾ – basiert im wesentlichen auf den für die Oxaverbindung **28** (X = O) verwendeten Argumenten⁸⁾. Maßgebend ist, daß der Alternativmechanismus mit einem zum Carbonyl-Ylid **33**⁶⁰⁾ führenden geschwindigkeitsbestimmenden Übergangszustand – ähnliche Überlegungen gelten für den Weg über das Ylid **34** – im Ver-



gleich mit der kinetischen Stabilität der Modellverbindungen 36, 4 und 39 unwahrscheinlich wird.

Der Modellwert des 7-Oxabicyclo[4.1.0]heptans 36 beruht darauf, daß dessen – disrotatorisch symmetrieverbotene – Epoxid-C–C-Spaltung zu einem siebengliedrigen, allerdings nicht stabilisierten, Ylid 37 führt. Die Pyrolyse in der Gasphase (407–467 °C, 1.6–6 Torr) erbringt nach Untersuchungen von *Flowers* et al.⁶¹⁾ jedoch lediglich Produkte, die aus einer C–O-Spaltung resultieren und wovon eines mit Sicherheit aus dem Diradikal 35 hervorgeht. Aus den hierfür berechneten kinetischen Daten, der Produkterfassungsgrenze und einem dem carbocyclischen System entnommenen Frequenzfaktor ergibt sich für die hypothetische Bildung der aus 37 hervorgehenden Produkte eine Mindestaktivierungsenthalpie von 277–286 kJ/mol. Unsicher dabei ist, ob die Ringöffnung oder der nachfolgende Wasserstofftransfer geschwindigkeitsbestimmend ist. Diesem letzteren Fall wäre mit einem Abzug von 30–40 kJ/mol sicherlich ausreichend Rechnung getragen, was für die C–C-Spaltung 36 → 37 noch immer einen Mindestaufwand von ca. 240 kJ/mol bedeuten würde. Bei dieser Sachlage ist die Feststellung befriedigend, daß die für die *cis/trans*-Isomerisierung im 2,3-Epoxybutan bekannten kinetischen Größen (gemittelte Werte der Hin- und Rückreaktion: $\Delta H^\ddagger = 255.3 \pm 4.8$ kJ/mol, $\Delta S^\ddagger = 28 \pm 7.5$ J/K · mol)⁶²⁾ auf eine Mindestaktivierungsenthalpie einer symmetrieverbotenen disrotatorischen Epoxid-C–C-Spaltung von 255 kJ/mol schließen lassen. Diese Folgerung ist zwingend, unabhängig davon, welcher Schritt in den diskutierbaren Mechanismen der *cis/trans*-Isomerisierung – kon-, disrotatorische Öffnung, C–O-Rotationen, kon-, disrotatorische Cyclisierung – geschwindigkeitsbestimmend ist.

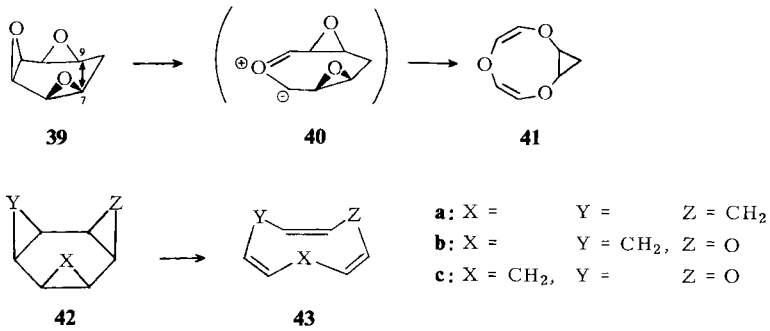
Im Modell *trans*-Trioxid 4 sind die $[\sigma 2s + \sigma 2a + \sigma 2a]$ -Cycloreversion zu 22 und die $[\sigma 2s + \sigma 2s + \sigma 2s]$ -Cycloreversion zum *cis,trans,trans*-Isomeren von 22 aus den früher erläuterten sterischen bzw. stereoelektronischen Gründen energetisch sehr viel ungünstiger als die $[\sigma 2s + \sigma 2s + \sigma 2s]$ -Variante in 3⁶³⁾. Andererseits entstehen durch disrotatorische



Öffnung jeweils einer Epoxid-C–C-Bindung in **4** das ebenfalls für **3** formulierte Ylid **33** bzw. das Ylid **38**, welches von ersterem nur durch die *trans*-Stellung der beiden Epoxidringe unterschieden ist. Nimmt man an, daß die zu **33** bzw. **38** führenden Übergangszustände ausgehend von **3** bzw. **4** ähnlich und auch die Energieinhalte von **3** und **4** nicht sehr verschieden sind, so sollten **3** und **4** bei nicht-konzertiertem Reaktionsablauf kinetisch vergleichbar stabil sein; umgekehrt sollte eine ausgeprägt geringere kinetische Stabilität von **3** im Sinne des nur bei *cis*-Geometrie energetisch ausgezeichneten konzertierten Verlaufs über **22** interpretiert werden dürfen. Wie bekannt⁹⁾, ist **4** in der Tat sehr viel beständiger als **3** (zwischen 400–500 °C praktisch keine Umsetzung). In der Hoffnung auf mehr quantitative Informationen – speziell auch bezüglich der Nachweisbarkeit evtl. konzertierter Reaktionsabläufe – haben wir **4** unter den für **3** beschriebenen apparativen Gegebenheiten zwischen 550 und 700 °C pyrolysiert⁴¹⁾. Die vorläufige Quintessenz ist, daß **4** verglichen mit **3** erst bei ca. 150 °C höherer Reaktionstemperatur (> 650 °C) vollständig umgesetzt ist und daß unter diesen Bedingungen (vgl. das Verhalten von **3** bzw. **22**) ein sehr komplexes Produktgemisch anfällt. Zwischen 650 und 700 °C pyrolysierte Proben von **3**, **4** und **22** weisen eine sehr ähnliche Zusammensetzung auf, nur daß bei **4** der hohe Anteil an Furan fehlt.

Im Modell „*cis*-Tropiliden-trioxid“ **39**⁶⁴⁾ ist die $[\sigma 2s + \sigma 2s + \sigma 2s]$ -Cycloreversion zu **41** wegen des großen C(7)–C(9)-Abstandes (ca. 2.3 Å) wenig plausibel; die Überlappungsverhältnisse zwischen beiden Zentren werden auch durch die nicht-ebene, röntgenographisch gesicherte cisoide Bootstruktur⁶⁵⁾ nicht entscheidend verbessert⁶⁶⁾. Andererseits führt die Öffnung des mittleren Epoxidringes zu einem Carbonyl-Ylid (**40**), in welchem die Wechselwirkung mit den beiden flankierenden Epoxidringen diejenige in **33** recht gut approximieren sollte. Unter den Bedingungen der Gasphasenpyrolyse⁴¹⁾ ist **39** wesentlich beständiger als **3**; bei 500 °C wird noch kein Umsatz, bei 600 °C unvollständiger und erst bei 660 °C totaler Umsatz beobachtet (Keten und Acrolein als wichtige Produkte). Das auf andere Weise synthetisierte, unter ähnlichen Bedingungen allerdings völlig zersetzte, **41** kann intermediär nicht identifiziert werden. Wie im Fall von **4** wird der Aussagewert auf die Feststellung beschränkt, daß bei der Ähnlichkeit der potentiellen Reaktionswege **3** → **33** und **39** → **40** die gegenüber **39** sehr viel größere Reaktivität sowie die Selektivität der Stabilisierung von **3** einen anderen, energetisch günstigeren Weg (**22**) verlangen.

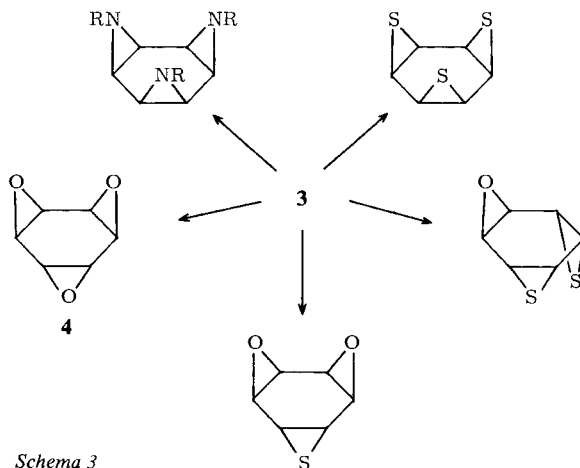
Die Diskrepanz der aus dem Modell **36** resultierenden Aktivierungsenthalpie von 240–290 kJ/mol und dem experimentellen Wert von 177 ± 6 kJ/mol wird eher noch größer, wenn man einen zusätzlichen Betrag für die Folgereaktionen in **33** in Rechnung stellt. Selbst wenn für die systemspezifischen Korrekturen – Verringerung der ohnedies nicht sehr großen O/O-Wechselwirkung, der H/H-Kompression am Basissechtring und evtl. effektive Ylid-Stabilisierung durch die Epoxidringe⁶⁷⁾ beim Übergang **3** → **33** –



vergleichsweise große Beiträge angesetzt werden (zusammen ca. 25 kJ/mol), bleibt eine Mindestdifferenz von 45–95 kJ/mol. Akzeptiert man, daß sich darin der energetische Vorteil des konzertierten Prozesses mit dem homoaromatischen Übergangszustand **22** widerspiegelt, so bleibt immer noch die gegenüber **42a** → **43a** ($E_a = 105\text{--}113$ kJ/mol) bzw. **42b** → **43b** ($E_a = 130 \pm 9$ kJ/mol)⁷⁾ drastisch erhöhte Aktivierungsenergie auffallend. Mit dem von *Vogel et al.*⁶⁸⁾ für **42c** → **43c** publizierten E_a -Wert (149.1 ± 6 kJ/mol) wird offensichtlich, daß beim sukzessiven Ersatz der CH₂-Gruppen in **42a** durch Sauerstoff die E_a -Werte ansteigen. Das E_a -Inkrement pro Sauerstoffatom wird dabei zunehmend größer; Gründe dafür könnten u. a. sein, daß in gleicher Richtung die sterische Beschleunigung durch die transannularen H/H-Wechselwirkungen in den Edukten geringer wird und daß das Ausmaß der Synchronie unterschiedlich ist⁶⁹⁾. Wir werten diesen „additiven“ Beitrag der einzelnen Oxiranringe auf den E_a -Wert als weiteren recht eindrucksvollen Hinweis auf die kooperative Spaltung aller drei Dreiringe im Übergangszustand. Die „Stetigkeit“ des Anstiegs der E_a -Werte von **42a** über **42b, c** zu **3** ist für uns auch der wesentliche Grund dafür, diese Cycloreversionen in erster Näherung als Sechselektronprozesse mit trishomobenzoiden Übergangszuständen zu formulieren, wobei die von den Heteroatomen eingebrachten n-Elektronenpaare unberücksichtigt bleiben. Eine solche Vernachlässigung der – für die symmetrieerlaubte konrotatorische Öffnung monocyclischer Epoxide essentiellen – n-Elektronenpaare erscheint stereoelektronisch vor allem dann akzeptabel, wenn die Übergangszustände des Typs **22** früh auf der Reaktionskoordinate liegen. Der in der Reihe **42a** – **c** – **3** besonders eindrucksvoll dokumentierte kinetisch – und evtl. auch thermodynamisch – das σ -Gerüst stabilisierende Einfluß des Epoxid-Sauerstoffatoms ist aus zahlreichen anderen Beispielen bekannt; neben den hierfür gegebenen Erklärungen – Stärkung der C–C-Einfachbindung, Verschiedenheit der partizipierenden Bindungsorbitale in Cyclopropan- und Epoxidring – könnte hier eine Rolle spielen, daß der kleinere Winkel zwischen Epoxid- und Sechsering die Orbitalwechselwirkung in den „homoaromatischen“ Übergangszuständen beeinträchtigt⁷⁰⁾. Es versteht sich von selbst, daß diese Argumentation ausschließlich auf der Basis kinetischer Daten davon ausgeht, daß die beobachteten E_a -Differenzen im wesentlichen nicht auf Unterschiede in den Eduktenenergien zurückgehen. Gerade beim Vergleich des *cis/trans*-Isomerenpaares **3/4** dürfte diese Annahme einiges für sich haben. Dennoch, in einer vollständigen Analyse der multidimensionalen Potentialfläche für die Umwandlung **3** → **22**⁵⁹⁾ werden die n-Elektronenpaare nicht unberücksichtigt bleiben können.

Anmerkungen

Nachdem eine effiziente Synthese zur Verfügung stand, wurden für **3** – insbesondere in der Eigenschaft als Trianhydro-*cis*-inosit – umfangreiche Einsatzmöglichkeiten in der organischen Synthese eröffnet. So konnten die ursprünglich an die Verfügbarkeit von **3** geknüpften Zielsetzungen im Bereich der Heterohomobenzole **1** schon weitgehend realisiert werden (s. Schema 3). Im Zuge dieser Untersuchungen zur Reaktivität von **3** gegenüber mono- und divalenten C-, O-, N-⁷¹⁾, S-^{71, 72)}, H-⁷³⁾ Nucleophilen erwies sich **3** als optimale Synthesevorstufe für eine Großzahl mehrfach heterosubstituierter Cyclohexanderivate wie z. B. Streptamin⁷⁴⁾ und Streptamin-Analoge⁷⁵⁾.



Schema 3

Im Bereich dieser biologisch interessanten Aminocyclite haben zudem die jetzt selektiv und effizient zugänglichen Dibromide **11a**–**13a** – wie auch die Monobromide **10a** (z. B. Desoxystreptamin)⁷⁶⁾ – neuartige und besonders leistungsfähige Wege eröffnet. Daß über die Synthese von **3** auch die Zwischenstufen **14** und **15** in bislang optimaler Weise erhältlich sind, sei speziell für die Beispiele **15a**, **b** hervorgehoben. Aus der von *Suami* et al. kürzlich publizierte Mitteilung über Dianhydro-inosite⁷⁷⁾ werden die mit deren Synthese verbundenen Schwierigkeiten offensichtlich. In diesem Zusammenhang sei auch angemerkt, daß bei der von **3** ausgehenden Synthese von **4**⁶⁾ eine Vorstufe selektiv auftritt, die **15a** als Synthesezwischenstufe insofern ergänzt, als nucleophile und nucleofuge Gruppe ihre Stellung vertauscht haben. Nicht näher kommentiert werden muß die präparative Bedeutung der Isomerisierung **3** → **22** als Einstieg in diese Klasse mittlerer Heteroringe.

Entscheidende Förderung dieser Arbeit verdanken wir der *BASF Aktiengesellschaft* durch großzügige Überlassung von Cyclohexa-1,4-dien. Zu danken haben wir auch der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Gerät nach Tottoli (Fa. Büchi), nicht korrigiert. – Elementaranalysen: Analytische Abteilung des Chemischen Laboratoriums Freiburg i. Br. – IR: PE 125; UV: Zeiss DMR 21; ¹H-, ¹³C-NMR: Varian EM 360, EM 390, Bruker HX 360; (τ ; wenn nicht anders spezifiziert, sind die 60-MHz-Daten angegeben; $\delta_{\text{TMS}} = 0$); MS: Varian-MAT CH-4.

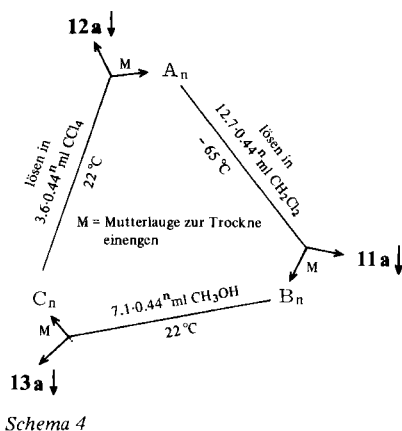
7-Oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en (9): Der Aufschlammung von 900 g wasserfreiem Natriumacetat in einer Lösung von 640 g (8.0 mol) **8** in 2.2 l Methylenchlorid werden unter Rühren bei -20°C Badtemp. 750 g 40proz. Peressigsäure (4.0 mol) tropfenweise so zugesetzt, daß die Innentemp. 10°C nicht übersteigt (ca. 8 h). Nach 12 h Stehenlassen (-20°C) gießt man in 4 l Wasser, schüttelt gut durch und extrahiert die wäßrige Phase mit 300 ml Methylenchlorid. Die CH_2Cl_2 -Phasen werden vereinigt und mit wäßrigen Lösungen von Kaliumsulfid (50 g) und Kaliumhydroxid (50 g) gewaschen (Kontrolle des Waschwassers auf überschüss. Alkali mit pH-Papier und der organischen Phase mit Kaliumiodid/Essigsäure auf überschüss. Persäure). Man destilliert an einer 70-cm-Normag-Füllkörper-Kolonnen zunächst unter Normaldruck Methylenchlorid und den Großteil unverbrauchtes **8**, schließlich restliches **8** (mit flüssiger Luft gekühlte Vorlage) und **9** i. Vak. (Sdp. $40^{\circ}\text{C}/12$ Torr): 270–300 g **9** (80–90%, bezogen auf verbrauchtes **8**). Der langsam kristallisierende Rückstand (30–40 g) besteht aus praktisch reinen Diepoxiden¹⁴⁾. **9** muß zur Weiterverarbeitung völlig frei von **8** sein, da sonst bei der Bromierung Bromwasserstoff entsteht.

2,5-Dibrom-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-ene 11a, 12a und 13a: In einem 2-l-Dreihalskolben mit Rührer, Gaseinleitungsrohr, wirksamer Kolonne und Destillationsaufsatz werden in 1 l wasserfreiem CCl_4 96.0 g (1.0 mol) **9**, 2 g AIBN und 184.0 g (1.05 mol) frisches, je nach Feuchtigkeitsgrad evtl. über KOH, dann über Phosphorpentoxid bei $20^{\circ}\text{C}/10^{-3}$ – 10^{-4} Torr getrocknetes *N*-Bromsuccinimid (NBS)⁷⁸⁾ vorgelegt. Es wird Ethylen eingeleitet (ca. 1 Blase/s) und, nachdem Luft völlig verdrängt ist, erwärmt, bis nach Anspringen der Reaktion das Lösungsmittel tropfenweise abdestilliert (ca. 100 ml/h). Sobald das am Boden absitzende NBS verbraucht ist (2–4 h, Succinimid schwimmt an der Oberfläche), wird auf 0°C gekühlt, Succinimid abgesaugt, die Lösung über eine SiO_2 -Säule (400 g) filtriert, die Säule mit 300 ml CCl_4 nachgespült (die Kühlung bei der Filtration schließt Phenolbildung (HBr-Abspaltung) weitgehend aus). Die CCl_4 -Lösung (mit durchschnittlich 152–158 g (87–90%) **10a**) wird mit 2 g AIBN und 210.0 (1.2 mol) NBS versetzt, die Reaktion wie oben in Gang gesetzt. Sobald **10a** völlig umgesetzt ist (DC, NBS-Bodensatz sehr klein, ca. 3 h) wird nach Zusatz von 60 ml Methylenchlorid (verhindert evtl. Kristallisation von **11a**) wie oben über SiO_2 filtriert, die Lösung i. Vak. eingengt. Der ölige Rückstand (182–203 g (72–80%)) ist in der Regel frei von signifikanten Anteilen **10a** (<3–5%), kristallisiert dann auch rasch durch und kann so direkt zur Äquilibrierung eingesetzt werden. Im 360-MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Gemisches sind einzelne Signale der Komponenten soweit separiert, daß eine zuverlässige Integration ohne vorherige Anreicherung bzw. Trennung möglich ist. Durchschnittswerte aus mehreren Ansätzen 59% **11a**, 5% **12a**, 36% **13a**. Sofern kein Hochfeld- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrometer zur Verfügung steht, kann **12a** durch präp. DC (Kieselgel, Benzol; R_F (**12a**) = 0.5, R_F (**11a**, **13a**) = 0.65) zuerst abgetrennt und das Verhältnis des chromatographisch nicht auf-trennbaren Gemisches **11a/13a** anschließend $^1\text{H-NMR}$ -spektrometrisch ($[\text{D}_6]$ Benzol) bestimmt werden.

In Ansätzen, bei welchen z. B. wegen unzulänglicher NBS-Qualität beträchtliche Anteile **10a** (10–15%) neben **11a**–**13a** angefallen sind, wird der dann ölige, nicht kristallisierende Rückstand aus Trichlorethylen/Petrolether (PE) (30–50°) bei -60°C fraktionierend kristallisiert; dazu wird die Lösung in 250 ml Trichlorethylen mit **11a**–**13a** angeimpft und bei -60°C mit soviel PE (30–50°) versetzt, daß eben keine Trübung bestehen bleibt (ca. 50 ml). Die Lösung wird 3 d bei -60°C unter wiederholtem Umrühren der Kristallisation überlassen. Danach sind durchschnittlich 140–160 g Dibromidgemisch auskristallisiert. Nach Einengen der Mutterlauge auf ca. 150 ml, Zusatz von 20–30 ml PE (30–50°) und Impfkristallen sowie 8–10 d Stehenlassen bei -60°C isoliert man eine zweite Fraktion an kristallinem Material (fast reines **13a**). Nur wenn eine Gesamtausbeute von 152–178 g (60–70%) deutlich unterschritten wird, ist in der Regel eine weitere Fraktionierung lohnend.

Zur Reinisolierung von **11a**, **12a** und **13a** wird das Kristallgemisch gemäß Schema 4 durch fraktionierende Kristallisation aufgetrennt. Das Schema 4 bezieht sich auf ein Gemisch A_0 ,

welches > 2.4 g **11a**, < 2.3 g **12a** und 10 g **13a** oder B_0 , welches < 2.4 g **11a**, 2.3 g **12a** und > 4.4 g **13a**, oder C_0 , welches 2.4 g **11a**, > 0.8 g **12a** und < 6.8 g **13a** enthält. Bei jedem Schritt $C \rightarrow A$ steigt n um eins, z. B. $A_0 \rightarrow B_0 \rightarrow C_0 \rightarrow A_1 \rightarrow B_1$ etc. Der Einstieg in den Fraktionierungsprozeß ist beliebig; die berechneten Werte beziehen sich aber auf den Fall, daß alle Kristallisationen bis zur Sättigungsgrenze erfolgen.



Tab. 3. Zusammensetzung gesättigter Lösungen von **11a**, **12a** und **13a** (g/l Lösungsmittel)

	CH ₃ OH (22°C)	CH ₂ Cl ₂ (-65°C)	CCl ₄ (22°C)
11a	33.3	18.6	75.9
12a	32.0	37.2	22.4
13a	61.4	78.5	188.5

*DL-(1 α ,2 α ,5 β ,6 α)-Isomeres **11a***: TMS (70 eV): $m/e = 252$ (3.5%, M^+), 173 (100%, $M^+ - Br$), 145 (30%, $M^+ - CH_2BrO$), 94 (22%, $M^+ - 2 Br$) (bezogen auf ^{79}Br). — IR (KBr): 2970, 1432, 1391, 1344, 1260, 1178, 1167, 1152, 1144, 1070, 1012, 942, 910, 900, 790, 692, 638, 425, 360 cm^{-1} . — 1H -NMR (CDCl₃): s. Abb. 1, Tab. 1. — ^{13}C -NMR (CDCl₃): s. Tab. 1; $J_{C(1),H} = J_{C(6),H} = 188$, $J_{C(2),H} = J_{C(5),H} = 156$, $J_{C(3),H} = J_{C(4),H} = 170$ Hz.

*(1 α ,2 β ,5 β ,6 α)-Isomeres **12a***: IR (KBr): 3010, 2970, 2950, 1406, 1394, 1340, 1246, 1150, 1115, 970, 927, 898, 785, 770, 715, 649, 599, 374, 325, 270 cm^{-1} . — 1H -NMR (CDCl₃): s. Abb. 1, Tab. 1; $|J_{1,2} + J_{1,6}| = |J_{5,6} + J_{1,5}| \approx 3.0$, $|J_{2,3} + J_{2,4}| = |J_{3,5} + J_{4,5}| \approx 1.5$, $|J_{1,3} + J_{1,4}| = |J_{4,6} + J_{3,6}| \approx 2.0$ Hz. — ^{13}C -NMR (CDCl₃): s. Tab. 1.

*(1 α ,2 α ,5 α ,6 α)-Isomeres **13a***: MS (70 eV): $m/e = 252$ (7%, M^+), 173 (100%, $M^+ - Br$), 145 (20%, $M^+ - CH_2BrO$), 94 (15%, $M^+ - 2 Br$) (bezogen auf ^{79}Br). — IR (KBr): 2958, 1420, 1391, 1342, 1253, 1184, 1148, 992, 940, 912, 896, 785, 765, 710, 644, 578, 410, 345, 305 cm^{-1} . — 1H -NMR (CDCl₃): s. Abb. 1, Tab. 1; $|J_{1,2} + J_{1,6}| = |J_{5,6} + J_{1,5}| \approx 3.0$, $|J_{2,3} + J_{2,4}| = |J_{3,5} + J_{4,5}| \approx 3.5$, $|J_{1,3} + J_{1,4}| = |J_{4,6} + J_{3,6}| \approx 2.0$ Hz. — ^{13}C -NMR (CDCl₃): s. Tab. 1; $J_{C(1),H} = J_{C(6),H} = 184$, $J_{C(2),H} = J_{C(5),H} = 158$, $J_{C(3),H} = J_{C(4),H} = 168$ Hz.

$C_6H_6Br_2O$ (253.9) Ber. C 28.38 H 2.38

12a: Gef. C 28.45 H 2.55

11a: Gef. C 28.35 H 2.50

13a: Gef. C 28.31 H 2.48

Äquilibrierung von 11a, 12a und 13a in CCl₄: 254 g (1.0 mol) eines Gemisches aus **11a**, **12a** und **13a** werden in 4 l CCl₄ mit 2.5 g Tetrabutylammoniumbromid 2 h unter Rückfluß erhitzt und 2 d bei 20°C belassen. Es wird zweimal mit gleichen Volumina Wasser ausgeschüttelt, die org. Phase i. Vak. zur Trockne eingengt, der Rückstand (Zusammensetzung s. Tab. 2) gemäß Schema 4 durch fraktionierende Kristallisation aufgetrennt.

Anreicherung und Isolierung von 12a: 254 g (1.0 mol) des Gemisches aus **11a**, **12a** und **13a** sowie ca. 1 g Tetraethylammoniumbromid werden in 2 l wasserfreiem Acetonitril gelöst und bis zur Gleichgewichtseinstellung bei 20°C belassen (DC-Kontrolle; Kieselgel; Benzol); das Lösungsmittel wird i. Vak. in der Kälte weitgehend abgezogen, der Rückstand mit viel Wasser versetzt, mit Ether ausgeschüttelt, die organische Phase getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt; der Rückstand wird in 2.3 l CCl₄ aufgenommen und bei 22°C unter Rühren der Kristallisation überlassen. Es kristallisieren bis zu 46 g **12a**. Aus der (jeweils zur Trockne eingengten) Mutterlauge können durch eine erste Kristallisation aus 815 ml CH₂Cl₂ bei -65°C 104 g **11a**, durch Kristallisation aus 410 ml Methanol bei 22°C noch 32 g **13a** gewonnen werden. Der Rückstand der letzten Mutterlauge kann gemäß Schema 4 durch fraktionierende Kristallisation aufgetrennt werden.

Tetakis(3-chlorpropyl)ammoniumchlorid: 7.5 g (0.1 mol) 3-Amino-1-propanol werden mit 28.4 g (0.3 mol) 3-Chlor-1-propanol und 15.9 g (0.15 mol) Natriumcarbonat unter Rühren zunächst auf 85°C erhitzt (evtl. unter Kühlung) und nach Abklingen der ersten stark exothermen Reaktion 24 h auf 100°C gehalten. Es wird in Wasser gegeben, 3 mal mit Methylenchlorid überschüss. 3-Chlorpropanol extrahiert und anschließend i. Vak. weitestgehend eingengt. Man verdünnt mit Ethanol, saugt vom Natriumchlorid ab, gibt 18.6 g (0.1 mol) 3-Iod-1-propanol zu und engt i. Vak. wieder so weit wie möglich ein. Man erhitzt den Rückstand 24 h auf 90°C, löst in Wasser, gibt die Lösung über stark basischen Ionenaustauscher (Cl⁻-Form) und engt i. Vak. zur Trockne ein. Auf den Rückstand gibt man 50 ml Chloroform und so lange Thionylchlorid, bis beim Erhitzen unter Rückfluß alles in Lösung gegangen ist. Man saugt von geringen Mengen Natriumchlorid ab, engt i. Vak. zur Trockne ein, gibt Ethylacetat zu bis Kristallisation einsetzt, läßt 24 h bei 0°C stehen, saugt ab und wäscht mit Ethylacetat nach; aus Acetonitril (evtl. mit etwas Aktivkohle) 19.8 g (55%) farblose Kristalle, Schmp. 183–184°C. — ¹H-NMR (D₂O): τ = 6.2–6.7 (m, 16H), 7.5–8.0 (mc, 8H).

C₁₂H₂₄Cl₅N (359.6) Ber. C 40.08 H 6.73 Cl 49.30 N 3.90
Gef. C 40.26 H 6.98 Cl 49.26 N 3.82

2,5-Dichlor-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-ene 11b und 13b: Zur Lösung von 1.11 g (4.0 mmol) Tetrabutylammoniumchlorid in 21.2 g (0.113 mol) Tris(chlormethyl)benzol (Isomerenmischung)⁷⁹⁾ gibt man 25.4 g (0.1 mol) eines beliebigen reinen Isomerenmisches **11a**–**13a**. Die Mischung wird in einer 500-ml-Destillationsapparatur mit weiter Vigreux-Kolonnen und Rückflußregulierung im Diffusionspumpenvakuum so lange unter Rückfluß erhitzt, bis die Siedetemp. auf ca. 90°C gestiegen ist. Das Destillat wird in Dioxan gelöst, mit etwas Wasser verdünnt und so oft mit Portionen von 100 mg Silbercarbonat unter Rühren versetzt, bis die filtrierte Lösung auf Zusatz von Silbernitrat nur noch innerhalb von ca. 10 min trüb wird (ca. 8 mal). Man gießt in viel Wasser, extrahiert zweimal mit Benzol, wäscht die organische Phase zweimal mit Wasser, trocknet sie und zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab. Der Rückstand wird in CCl₄ aufgenommen und über eine kurze Säule mit Kieselgel gereinigt. Man engt i. Vak. zur Trockne ein, löst den Rückstand in ca. 50 ml Trichloräthylen oder Isopropylchlorid und kühlt auf -70°C. Man versucht nun durch Animpfen mit reinem **11a** das entsprechende Dichlorid **11b** (Schmp. 106–107°C) selektiv zu kristallisieren. Man saugt ab, zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab, löst den Rückstand in Cyclohexan und impft mit reinem **13a** an; es kristallisiert bei 20°C **13b** (Schmp. 85–86°C). Nach derartig fortgesetzter fraktionieren-

der Kristallisation erhält man insgesamt bis zu 13.9 g (83%) **11b/13b**. Für die Elementaranalyse wurden jeweils kleine Proben i. Vak. sublimiert (80°C/0.1 Torr).

DL-(1 α ,2 α ,5 β ,6 α)-Isomeres (**11b**): IR (KBr): 3044, 2962, 1429, 1395, 1347, 1257, 1204, 1185, 1150, 1110, 1076, 1002, 978, 945, 916, 907, 835, 808, 785, 747, 668, 618, 448, 382, 362, 330 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃): s. Tab. 1. — ¹³C-NMR (CDCl₃): s. Tab. 1.

(1 α ,2 α ,5 α ,6 α)-Isomeres (**13b**): IR (KBr): 2974, 1443, 1395, 1348, 1265, 1200, 1184, 1075, 1025, 951, 907, 820, 804, 742, 674, 560, 470, 417 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃): s. Tab. 1; |J_{1,2} + J_{2,6}| = |J_{3,6} + J_{1,5}| \approx 3, |J_{2,3} + J_{2,4}| = |J_{3,5} + J_{4,5}| \approx 4.5 Hz. — ¹³C-NMR (CDCl₃): s. Tab. 1.

(1 α ,2 β ,5 β ,6 α)-Isomeres (**12b**): 1.65 g (10.0 mmol) eines beliebigen reinen Isomeregemisches **11b/13b** werden mit 50 mg Tetraethylammoniumchlorid in möglichst wenig Acetonitril gelöst und bis zur Einstellung des Gleichgewichts (DC-Kontrolle) unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen, der Rückstand in kaltem CCl₄ gelöst, der Katalysator rasch mit Wasser ausgeschüttelt, die organische Phase getrocknet, eingeeengt und der Kristallisation überlassen; 660 mg (40%) farblose Kristalle, Schmp. 122.5°C. Zur Analyse wurde eine Probe sublimiert (0.1 Torr/80°C). — IR (KBr): 3020, 2968, 2950, 1417, 1397, 1345, 1254, 1204, 1195, 1110, 978, 935, 907, 806, 784, 740, 647, 532, 467, 342 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃): s. Tab. 1; |J_{1,2} + J_{2,6}| = |J_{3,6} + J_{1,5}| \approx 2.3, |J_{2,3} + J_{2,4}| = |J_{3,5} + J_{4,5}| \approx 0 Hz. — ¹³C-NMR (CDCl₃): s. Tab. 1.

C₆H₆Cl₂O (165.0) Ber. C 43.67 H 3.66 Cl 42.97 **12b**: Gef. C 43.47 H 3.88 Cl 43.26
11b: Gef. C 43.14 H 3.87 Cl 42.69 **13b**: Gef. C 43.40 H 3.86 Cl 42.75

2,5-Dibrom-(1 α ,2 α ,3 β ,4 β ,5 α ,6 α)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-3,4-diol (1,2-Anhydro-3,6-dibrom-3,6-didesoxy-muco-inosit) (**14a**): Ein Dibromidgemisch, das 50.8 g (0.2 mol) **13a** enthält, wird in 4 l Methanol gelöst und mit 350 g Eis versetzt. Es wird im Eis/Methanol-Bad auf -5 bis -10°C gekühlt und über 4–5 h eine Lösung von 38 g (0.24 mol) Kaliumpermanganat in 500 ml Wasser zugetropft, wobei ständig ein schwacher CO₂-Strom durch die Lösung geblasen wird. Nach beendeter Zugabe wird mit 60 ml 4 N H₂SO₄ versetzt, bis zur völligen Lösung des Mangandioxids unter Eiskühlung SO₂ in die Lösung eingeleitet, überschüss. SO₂ durch Einblasen von Luft entfernt und die Lösung i. Vak. auf ca. 600 ml eingeeengt. Der Rückstand wird mit 2 l warmem Methylenchlorid ausgeschüttelt, die organische Phase über eine Säule mit mindestens 800 g Kieselgel gegeben und mit Methylenchlorid entwickelt, bis kein **13a** (**11a/12a**) mehr nachweisbar ist (reines Lösungsmittel; das zurückgewonnene Dibromidgemisch kann wiederum der Isomerisierung (s. o.) unterworfen werden). Anschließend eluiert man **14a** und **15a** mit Chloroform/Aceton (9:1). Die Produkte sind zur Weiterverarbeitung rein genug. Nach Umkristallisieren aus Chloroform oder CCl₄ erhält man 14.4 g **14a** (50%, bezogen auf verbrauchtes Bromidgemisch) farblose Kristalle, Schmp. 106°C (stark abhängig vom Reinheitsgrad) und 2.5 g **15a** (12%, bezogen auf verbrauchtes Bromidgemisch, farblose Kristalle, in allen Eigenschaften identisch mit dem unten beschriebenen **15a**).

Bei Einsatz von reinem **13a** werden Gesamtausbeuten an **14a** und **15a** von ca. 80% erreicht.

MS (70 eV): *m/e* = 286 (M⁺), 239, 211, 189, 177, 161, 135, 109 (100%), 85, 81, 73, 57 (bezogen auf ⁷⁹Br). — IR (KBr): 3500, 3410, 3030, 3018, 2971, 2890, 1425, 1393, 1355, 1345, 1313, 1263, 1246, 1173, 1155, 1125, 1084, 1051, 1026, 1010, 931, 885, 842, 816, 811, 783, 759, 702, 620, 560, 483, 410, 405, 372, 325 cm⁻¹. — ¹H-NMR: s. Abb. 3. — ¹³C-NMR ([D₆]Aceton): δ = 72.6 (C-3, -4), 56.9 (C-2, -5), 48.0 (C-1, -6).

C₆H₈Br₂O₃ (287.9) Ber. C 25.04 H 2.80 Br 55.50 Gef. C 25.03 H 2.84 Br 55.47

2,5-Dibrom-(1 α ,2 α ,3 β ,4 β ,5 α ,6 α)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-3,4-diol-diacetat (3,4-Di-O-acetyl-1,2-anhydro-3,6-dibrom-3,6-didesoxy-muco-inosit) (**14b**): 570 mg (2.0 mmol) **14a**, 3 ml Pyridin, 2 ml Essigsäureanhydrid, 5 h bei 20°C; aus Methanol 700 mg (94%) farblose Kristalle, Schmp. 123°C. — IR (KBr): 2990, 1760, 1740, 1365, 1230, 1210, 1055, 1040, 940, 910, 870, 800, 745 cm⁻¹. — ¹H-NMR

(CDCl₃, 360 MHz): $\tau = 4.61$ (m, 3-, 4-H), 5.63 (m, 2-, 5-H), 6.35 (m, 1-, 6-H), 7.93 (s, 2CH₃); $|J_{1,2} + J_{2,6}| = |J_{1,5} + J_{5,6}| \approx 2.0$, $|J_{2,3} + J_{2,4}| = |J_{3,5} + J_{4,5}| \approx 5.5$ Hz.

C₁₀H₁₂Br₂O₅ (372.1) Ber. C 32.29 H 3.25 Gef. C 32.59 H 3.20

2,5-Dichlor-(1 α ,2 α ,3 β ,4 β ,5 α ,6 α)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-3,4-diol (1,2-Anhydro-3,6-dichlor-3,6-didesoxy-muco-inosit) (**14c**): Arbeitsweise analog der Herstellung von **14a**. **14c** wird zweckmäßig mit Ethylacetat (statt mit CH₂Cl₂ wie bei **14a**) extrahiert. Beim Arbeiten mit **13b** bzw. **11b** und **12b** ist auf deren Flüchtigkeit mit Wasser- oder Methanol-Dampf zu achten. Schmp. 110°C. — IR (KBr): 3428, 3340, 2988, 2966, 2927, 1425, 1360, 1337, 1274, 1258, 1205, 1148, 1092, 1065, 1036, 902, 855, 816, 788, 734, 640 cm⁻¹. — ¹H-NMR ([D₆]Aceton/D₂O, 360 MHz): $\tau = 5.55$ (m, 2-, 5-H), 6.06 (m, 3-, 4-H), 6.49 (br. s., 1-, 6-H); $|J_{2,1} + J_{2,6}| = |J_{5,6} + J_{5,1}| \approx 0$, $|J_{2,3} + J_{2,4}| = |J_{5,4} + J_{5,3}| = 5.5$ Hz.

C₆H₈Cl₂O₃ (199.0) Ber. C 36.21 H 4.05 Cl 35.62 Gef. C 36.18 H 4.01 Cl 35.55

DL-6-Brom-(1 α ,2 α ,4 α ,5 β ,6 α ,7 α)-3,8-dioxatricyclo[5.1.0.0^{2,4}]octan-5-ol (DL-1,2:3,4-Dianhydro-6-brom-6-desoxy-epi-inosit) (**15a**) aus **14a**: 2.88 g (10.0 mmol) **14a** werden mit 1.5 g (12.0 mmol) 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en in 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran (THF) bei 20°C 2 h gerührt. Die Lösung wird i. Vak. zur Trockne eingengt, der Rückstand mit eiskalter verd. Schwefelsäure versetzt und zweimal mit Ether ausgeschüttelt. Die org. Phase wird getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen, der Rückstand aus Benzol umkristallisiert oder sublimiert (60°C/0.01 Torr). 2.29 g (96%) farblose Kristalle, Schmp. 84°C. — MS (70 eV): $m/e = 206$ (2%, M⁺), 148 (80), 135 (100), 81 (62), 71 (96) (bezogen auf ⁷⁹Br). — IR (KBr): 3340, 2934, 1400, 1356, 1323, 1260, 1155, 1132, 1066, 972, 946, 868, 850, 806, 771, 740, 640, 593, 494, 469, 357, 320 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): s. Abb. 3. — ([D₆]Aceton, 360 MHz): $\tau = 5.76$ (m, 5-H), 5.87 (dd, 6-H), 6.07 (d, OH), 6.41 (dd, 2-H), 6.43 (dd, 1-H), 6.49 (dd, 7-H), 6.69 (dd, 4-H); $J_{1,2} = 3.5$, $J_{1,7} = 4.0$, $J_{2,4} = 4.0$, $J_{4,5} = 3.5$, $J_{5,6} = 6.5$, $J_{6,7} = 2.5$, $J_{5,OH} = 9.0$ Hz.

C₆H₇BrO₃ (207.0) Ber. C 34.81 H 3.41 Br 38.60 Gef. C 34.95 H 3.38 Br 38.67

6-Brom-(1 α ,2 α ,4 α ,5 β ,6 α ,7 α)-3,8-dioxatricyclo[5.1.0.0^{2,4}]octan-5-ol-acetat (5-O-Acetyl-1,2:3,4-dianhydro-6-brom-6-desoxy-epi-inosit) (**15b**): 415 mg (2.0 mmol) **15a**, 3 ml Pyridin, 2 ml Essigsäureanhydrid, 5 h bei 20°C; aus Methanol 470 mg (94%) farblose Kristalle, Schmp. 97°C. — IR (KBr): 3050, 2975, 1745, 1430, 1370, 1230, 1045, 930, 820 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): $\tau = 4.61$ (dd, 5-H), 5.94 (dd, 6-H), 6.43 (dd, 2-H), 6.48 (dd, 1-H), 6.57 (dd, 7-H), 6.69 (dd, 4-H), 7.90 (s, CH₃); $J_{1,2} = 3.0$, $J_{1,7} = 4.0$, $J_{2,4} = 4.0$, $J_{4,5} = 2.0$, $J_{5,6} = 9.0$, $J_{6,7} = 2.5$ Hz.

C₈H₉BrO₄ (249.0) Ber. C 38.58 H 3.64 Gef. C 38.39 H 3.67

(1 α ,2 α ,4 α ,5 α ,7 α ,8 α)-3,6,9-Trioxatetracyclo[6.1.0.0^{2,4}.0^{5,7}]nonan (cis-,Benzotrioxid*) (**3**): In 200 ml frisch absolut gemachtem THF löst man 28.8 g (0.1 mol) **14a** (oder 41.4 g (0.2 mol) **15a**) und gibt unter Rühren und evtl. Kühlen eine Mischung aus 18 g (0.22 mol) gut getrocknetem Mononatriumglycolat und 60 g bas. Aluminiumoxid (Akt. 1) so zu, daß die Innentemp. zwischen 15 und 25°C bleibt. Man rührt, bis im Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel; CH₂Cl₂/Ether 1:1) nur noch **3** nachweisbar ist. Danach läßt man das THF über eine Frittensäule ablaufen, wäscht mit THF nach und entwickelt anschließend mit Methylenchlorid (ca. 1 l), bis kein weiteres **3** im Eluat gefunden wird. Das zur Trockne eingengte Eluat wird mit Aktivkohle in Wasser behandelt, evtl. vorhandene Base mit wenig Säure neutralisiert; aus Wasser/Methanol 11.7 g (93%) (aus **15a** 24.2 g (96%)) farblose Prismen, Schmp. 240°C. — MS (70 eV): $m/e = 126$ (M⁺), 125, 110, 97 (M⁺ — CHO), 84, 81, 71, 69, 68 (76%), metastabile Spitzen bei 49 (97 — CO), 37 (M⁺ — C₂H₂O₂), 24.5 (69 — CO). — IR (KBr): 3058, 3040, 3011, 1434, 1415, 1400, 1372, 1331, 1273, 1246, 1155, 1057, 1045, 996, 986, 956, 896, 890, 777, 765, 622, 468, 461 cm⁻¹. — Raman (Kristall): 3036, 3021, 3013, 1387, 1282, 1248, 1065, 999, 893, 857, 842, 785, 771, 738, 629, 530, 465, 350, 333 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CD₃CN): $\tau = 6.62$ (s); (D₂O): $\tau = 6.38$ (s). — ¹³C-NMR (CD₃CN): $\delta = 46.2$ ($J_{CH} = 182$ Hz).

C₆H₆O₃ (126.1) Ber. C 57.14 H 4.80 Gef. C 57.04 H 5.15

Mononatriumglycolat: 62.0 g (1.0 mol) dest. Ethylenglycol werden zu einer Lösung von 23.0 g (1.0 mol) Natrium in 200 ml wasserfreiem Methanol gegeben; die Lösung wird zur Trockne eingengt, der Rückstand bei 120°C/0.01 Torr getrocknet, zerrieben, dann wiederum i. Vak. bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

DL-6-(2-Hydroxyethoxy)-(1 α ,2 α ,4 α ,5 β ,6 α ,7 α)-3,8-dioxatricyclo[5.1.0.0^{2,4}]octan-5-ol (*DL*-1,2:3,4-Dianhydro-6-*O*-(2-hydroxyethyl)-*epi*-inositol) (**16**): Schmp. 146–147.5°C. – IR (KBr): 3380, 2992, 2910, 1468, 1435, 1375, 1352, 1330, 1288, 1264, 1250, 1235, 1125, 1073, 1050, 1019, 927, 906, 887, 844, 822, 768, 710, 663, 582 cm⁻¹. – ¹H-NMR (D₂O): τ = 5.83 (dd, 5-H), 6.2–6.85 (m, 9H); $J_{5,6}$ = 9.3, $J_{6,7}$ = 1 Hz. – ¹³C-NMR (D₂O): δ = 78.7 (C-6), 72.3 (CH₂O), 70.4 (C-5), 61.4 (CH₂OH), 58.4 (C-4), 54.9 (C-7), 50.5 (C-2), 49.6 (C-1).

C₈H₁₂O₅ (188.2) Ber. C 51.06 H 6.43 Gef. C 51.23 H 6.65

(1 α ,2 α ,3 β ,5 β ,6 α ,7 α)-4,8,11-Trioxatricyclo[5.4.0.0^{3,5}]undecan-2,6-diol-diacetat (**17b**): Eine Lösung von 1.26 g (10.0 mmol) **3** bzw. 2.88 g (10.0 mmol) **14a** und 0.84 g (10.0 mmol) bzw. 2.52 g (30.0 mmol) Mononatriumglycolat werden 2 h auf 60°C erhitzt. Die Mischung wird mit überschüss. Acetanhydrid/Pyridin acetyliert (24 h/20°C), der Großteil an flüchtigen Produkten abgezogen. Der Rückstand wird in wenig Methanol gelöst, mit Aktivkohle behandelt, mit Wasser versetzt und mit Chloroform extrahiert. Das Chloroform wird abgezogen, der Rückstand mit wenig Methanol versetzt und der Kristallisation überlassen. Aus Methanol 800 mg (29%) farblose Kristalle, Schmp. 132–135°C. – IR (KBr): 2998, 2992, 2971, 2950, 2918, 2890, 2864, 1740, 1365, 1260, 1248, 1225, 1124, 1108, 1036, 983, 940, 916, 887, 868, 715, 645, 624, 466, 429, 403 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): τ = 4.46 (m, 2-, 6-H), 6.09 (m, 9-, 10-H), 6.16 (m, 1-, 7-H), 6.41 (m, 10-, 9-H), 6.48 (m, 3-, 5-H), 7.84 (s, 2CH₃); $|J_{2,1} + J_{2,7}| = |J_{6,7} + J_{6,1}| \approx 4.5$, $|J_{2,3} + J_{2,5}| = |J_{6,5} + J_{6,3}| \approx 2$ Hz. – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 170.17 (C=O), 73.64 (C-1, -7), 67.98 (C-2, -6) 63.77 (C-9, -10), 53.74 (C-3, -5), 20.85 (CH₃).

C₁₂H₁₆O₇ (272.3) Ber. C 52.94 H 5.92 Gef. C 52.64 H 6.00

(1 α ,2 α ,3 β ,5 β ,6 α ,7 α)-4,8,11-Trioxatricyclo[5.4.0.0^{3,5}]undecan-2,6-diol (**17a**): Nach Verseifung (NaOCH₃/CH₃OH) von **17b**, Umkristallisation aus Methyläthylketon 530 mg (96%) farblose Kristalle, Schmp. 146–147.5°C. – IR (KBr): 3370, 3004, 2969, 2919, 2880, 2864, 1454, 1424, 1384, 1370, 1321, 1266, 1244, 1103, 1040, 995, 966, 930, 899, 869, 814, 703, 643, 568, 475 cm⁻¹. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO, 360 MHz): τ = 4.81 (br s, OH), 5.90 (br d, 2-, 6-H), 6.25 (mc, 9-, 10-H), 6.47 (mc, 1-, 7-H), 6.53 (mc, 9-, 10-H), 6.70 (mc, 3-, 5-H); $|J_{1,2} + J_{1,7}| = |J_{6,7} + J_{1,6}| \approx 4$ Hz.

C₈H₁₂O₅ (188.2) Ber. C 51.06 H 6.43 Gef. C 50.97 H 6.55

cis,cis,cis-1,4,7-Trioxonin (**22**): 12.6 g (0.1 mol) **3** werden im vorderen Teil B eines waagerechten, ca. 80 cm langen Quarzrohres (\varnothing = 3 cm) verteilt (s. Abb. 6). Die Apparatur wird mehrfach evakuiert und mit trockenem Stickstoff belüftet. Anschließend wird mit Hilfe des Nadelventils A der Stickstoffstrom so eingestellt, daß in der Apparatur bei eingeschalteter Drehschieberpumpe

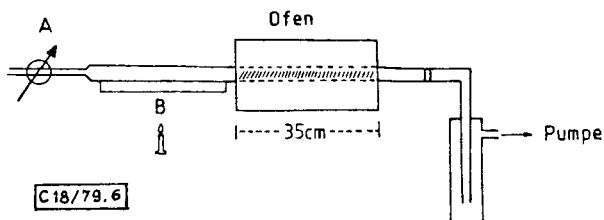


Abb. 6. Pyrolyse-Apparatur

ein Druck von 0.1 bis 0.4 Torr herrscht. Durch Erhitzen mit dem Bunsenbrenner wird **3** über eine auf 400 bis 470°C erhitzte Zone (Ofenlänge 35 cm) sublimiert, die mit Quarzkörpern (ca. 1 cm lang, $\varnothing = 5$ mm) beschichtet ist. Die Verweilzeit beträgt unter diesen Bedingungen 1 bis 2 s. In einer vor der Pumpe angebrachten Kühlfalle (flüssige Luft) kondensiert **22**, das nochmals über eine kurze Kolonne destilliert wird. 12.0 g (95%) farbloses Öl, Schmp. ca. -25°C , Sdp. $52^{\circ}\text{C}/14$ Torr.

MS (70 eV): $m/e = 126$ (100%, M^+), 97 (13%, $\text{M}^+ - \text{CHO}$), 71 (35%, $\text{C}_3\text{H}_3\text{O}_2^+$), 68 (39%, $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}^+$), 43, 42 (36%, $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}^+$), 41 (51%), 39 (50%, C_3H_3^+), 29 (63%, CHO^+), 28, 27, 26. – IR (Film): 3065, 1663, 1640, 1390, 1380, 1336, 1318, 1284, 1243, 1138, 1100, 1078, 985, 942, 848, 761, 743, 702 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\tau = 4.30$ (s); in $[\text{D}_6]$ Aceton bis -65°C unverändert; $J_{1,2}$ (aus ^{13}C -Satellit) = 3.4 Hz. – $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ Aceton): $\delta = 132.9$ ($J_{\text{CH}} = 190.3$ Hz); bis -90°C unverändert.

$\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3$ (126.1) Ber. C 57.14 H 4.80 Gef. C 57.22 H 4.95

Literatur

- ¹⁾ H. Prinzbach, W. Eberbach und G. Phillipossian, *Angew. Chem.* **80**, 910 (1968); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **7**, 887 (1968).
- ²⁾ H. Prinzbach und D. Stusche, *Angew. Chem.* **82**, 836 (1970); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **9**, 799 (1970).
- ³⁾ H. Prinzbach und D. Stusche, *Helv. Chim. Acta* **54**, 755 (1971).
- ⁴⁾ H.-W. Whitlock und P. F. Schatz, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 3837 (1971).
- ⁵⁾ Es wird im Text in der Regel die einfachere und eingeführte „Homobenzol“- bzw. „Inosit“-Nomenklatur verwendet; die Bezifferung erfolgt aber stets nach den im exp. Teil gegebenen systematischen Bicycloalkan-Namen (*Chem. Abstr.* **76**, Index Guide (1972)). Diese Regelung hat den Vorteil, daß eine auf die analogen Aza- und Thiasysteme übertragbare, von der Zahl, Art und relativen Anordnung der Substituenten bzw. Teilstrukturen unabhängige Nomenklatur gewährleistet ist.
- ⁶⁾ R. Keller, R. Schwesinger, W. Fritsche, H.-W. Schneider, D. Hunkler und H. Prinzbach, *Chem. Ber.* **112**, 3347 (1979), nachstehend.
- ⁷⁾ Übersicht: H. Prinzbach, Homobenzenoid Transition States in $\sigma \rightarrow \pi$ -Isomerisation Reactions, ISNA III, San Francisco 1977.
- ⁸⁾ H. Prinzbach, D. Stusche, M. Breuninger und J. Markert, *Chem. Ber.* **109**, 2823 (1976); H. Prinzbach, D. Stusche, J. Markert und H.-H. Limbach, ebenda **109**, 3505 (1976).
- ⁹⁾ E. Vogel, H.-J. Altenbach und C.-D. Sommerfeld, *Angew. Chem.* **84**, 986 (1972); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **11**, 939 (1972).
- ¹⁰⁾ C. H. Foster und G. A. Berchold, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 7939 (1972).
- ¹¹⁾ Vgl. auch S. G. Davies und G. H. Whitham, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1977**, 1346.
- ¹²⁾ H.-J. Altenbach und E. Vogel, *Angew. Chem.* **84**, 985 (1972); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **11**, 937 (1972).
- ¹³⁾ Wir haben inzwischen über die säurekatalysierte Epoxidöffnung in **3** (L. Knothe und H. Prinzbach, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1319) die Dibromide C/E ($\text{X} = \text{Br}$) und über Substitution/Hydroxylierung von **13a** (R. Keller, Dissertation, Univ. Freiburg 1978) das Ditosylat C ($\text{X} = \text{OTos}$) zur Verfügung bekommen. Unter den Bedingungen der Umwandlung **14a** \rightarrow **3** (Natriumglycolat/Tetrahydrofuran) liefert das Dibromid C praktisch einheitlich (89%) F ($\text{X} = \text{Br}$), das Ditosylat hingegen praktisch einheitlich (86%) **3**. Bei gleicher Behandlung des Dibromids E entstehen neben 63% **3** immerhin 22% H ($\text{X} = \text{Br}$), während eine transannulare Überbrückung nicht beobachtet wurde.
- ¹⁴⁾ Bei der Epoxidierung von **9** ist das Verhältnis von *exo*-/*endo*-Angriff stark abhängig von der Art der Persäure: T. W. Craig, G. R. Harvey und G. A. Berchold, *J. Org. Chem.* **32**, 3743 (1976); G. Kavadias, S. Velkof und B. Belleau, *Can. J. Chem.* **56**, 404 (1978).
- ¹⁵⁾ H. Itzel und H. Fischer, *Helv. Chim. Acta* **59**, 880 (1976); L. J. Altmann und R. C. Baldwin, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 981.
- ¹⁶⁾ L. Horner und E. H. Winkelmann, „N-Bromsuccinimid, Eigenschaften und Reaktionsweisen“ in W. Foerst, *Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie*, Bd. III, Verlag Chemie, Weinheim 1961.

- 17) *W. C. Damen*, J. Am. Chem. Soc. **94**, 4835 (1972).
- 18) *R. Schwesinger* und *H. Prinzbach*, Angew. Chem. **84**, 990 (1972); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **11**, 942 (1972).
- 19) *Farbenfabriken Bayer AG* (Erf. *H. Krimm* und *H. Schnell*), DAS 1015782 (19. Sept. 1957), [Chem. Zentralbl. **1958**, 12246].
- 20) *H. Prinzbach*, *R. Keller* und *R. Schwesinger*, Angew. Chem. **87**, 626 (1975); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **14**, 632 (1975); vgl. *J. Meinwald* und *H. Nozaki*, J. Am. Chem. Soc. **80**, 3132 (1958).
- 21) *G. E. Heasley*, *V. L. Heasley*, *St. L. Manatt*, *H. A. Day*, *R. V. Hodges*, *P. A. Kroon*, *D. A. Redfield*, *Tr. L. Rold* und *D. E. Williamson*, J. Org. Chem. **38**, 4109 (1973).
- 22) *E. Vogel*, *H.-J. Altenbach* und *D. Cremer*, Angew. Chem. **84**, 983 (1972); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **11**, 935 (1972).
- 23) Die Tatsache, daß 4,5-Epoxy-3,3,6,6-tetramethyl-1-cyclohexen bei der Reaktion mit Persäuren²⁴⁾ (ebenso wie die Dibromide **11a**–**13a**) ausschließlich das *cis*-Diepoxid liefert, wird auf eine (zur Vermeidung von ekliptischen *gauche*-Wechselwirkungen) nach „innen“ gefaltete Konformation im Edukt zurückgeführt, bei welcher der Angriff der Persäure von der „konvexen“ Seite des Moleküls her durch die quasi-axialen Methylgruppen erschwert wird.
- 24) *R. W. Gleason* und *J. T. Snow*, J. Org. Chem. **34**, 1963 (1969).
- 25) *H. Fritz*, *T. Winkler*, *R. Schwesinger* und *H. Prinzbach*, Chem. Ber., in Vorbereitung.
- 26) *M. Karplus*, J. Am. Chem. Soc. **85**, 2870 (1963); *M. Karplus*, J. Chem. Phys. **30**, 11 (1959); *K. Tori*, *T. Komeno* und *T. Nakagawa*, J. Org. Chem. **29**, 1136 (1964); *E. W. Garbisch jr.*, J. Am. Chem. Soc. **86**, 5561 (1964).
- 27) *H. Lettré* und *W. Riemenschneider*, Liebigs Ann. Chem. **575**, 18 (1952).
- 28) *Z. B. P. Coggon*, *A. T. McPhail* und *G. A. Sim*, J. Chem. Soc. B **1969**, 534.
- 29) Nach neueren Mitteilungen von *C. H. Posner* und *D. J. Rogers* (J. Am. Chem. Soc. **99**, 8208, 8214 (1977)) wird eine katalytische Rolle des zugesetzten Al_2O_3 wahrscheinlich.
- 30) Bei Torsionswinkeln für **15'** (**15''**) von $\text{H}-\text{C}^4-\text{C}^5-\text{H} = 64^\circ$ (16°), $\text{H}-\text{C}^5-\text{C}^6-\text{H} = 180^\circ$ (60°) und $\text{H}-\text{C}^6-\text{C}^7-\text{H} = 136^\circ$ (56°) werden im Acetat **15b** und anderen Estern ($\text{R} = \text{COCH}_3$, Tos(p) ; $\text{X} = \text{Cl}$, N_3 , OCH_3) $J_{4,5}$, $J_{5,6}$ und $J_{6,7}$ -Werte von 0.5–1.5, 9.8–10 und 1.5–1.8 Hz gemessen³¹⁾.
- 31) *R. Schwesinger*, Dissertation, Univ. Freiburg 1978.
- 32) *J.-L. Pierre*, Bull. Soc. Chim. Fr. **1970**, 3116.
- 33) *N. R. Easton jr.*, *F. A. L. Anet*, *P. A. Burns* und *C. S. Foote*, J. Am. Chem. Soc. **96**, 3945 (1974); zit. Lit.
- 34) *H. Budzikiewicz*, *C. Djerassi* und *D. H. Williams*, Mass Spectrometry of Organic Compounds, S. 459, Holden Day Inc., San Francisco 1967.
- 35) Vgl. *S. M. Bloch*, *F. Brogli*, *E. Heilbronner*, *T. B. Jones*, *O. Schweikert* und *H. Prinzbach*, Helv. Chim. Acta **61**, 1388 (1978).
- 36) *W. Littke* und *U. Drück*, Angew. Chem. **86**, 557 (1974); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **13**, 539 (1974).
- 37) *C. Kabuto*, *M. Yagihara*, *T. Asao* und *Y. Kitahara*, Angew. Chem. **85**, 860 (1973); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **12**, 836 (1973); *D. J. Brauer*, *C. Krüger* und *P. J. Roberts*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 **1976**, 532.
- 38) *R. E. Davis* und *D. Henslee*, nicht publiziert.
- 39) *W. Littke* und *U. Drück*, Acta Crystallogr., im Druck.
- 40) *C. Krüger* und *P. J. Roberts*, Cryst. Struct. Commun. **1974**, 459.
- 41) *Dr. G. Mc Mullen* danken wir für die Hochtemperatur-Pyrolyseexperimente, *Dr. W. Richter*, Ciba-Geigy, Basel, für GC-MS-Analysen.
- 42) $\Delta H^\circ = -78.1 \pm 12.6$ kJ/mol (*R. Schwesinger*, Diplomarbeit, Univ. Freiburg 1972).
- 43) Wegen der durch Zersetzung bedingten großen Fehlerbreite ist eine Aufschlüsselung in Enthalpie- und Entropietherm nicht sinnvoll. Diese Messungen verdanken wir *Dr. D. Hunkler*.
- 44) *D. E. Penny*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 **1976**, 36; für die Vermittlung danken wir Prof. Dr. *H.-D. Martin*, Würzburg.
- 45) *W. R. Roth*, Liebigs Ann. Chem. **671**, 10 (1964); *P. Radlick* und *S. Winstein*, J. Am. Chem. Soc. **85**, 344 (1963); *K. G. Untch* und *R. J. Kurland*, ebenda **85**, 346 (1963).
- 46) *T. Sato* und *K. Uno*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1973**, 895; dort zit. Lit.
- 47) *H. Prinzbach*, *D. Stusche*, *M. Breuninger* und *J. Markert*, Chem. Ber. **109**, 2823 (1976).
- 48) *H. Prinzbach*, *D. Stusche*, *J. Markert* und *H.-H. Limbach*, Chem. Ber. **109**, 3505 (1976); *H. Prinzbach*, *R. Schwesinger*, *M. Breuninger*, *B. Gallenkamp* und *D. Hunkler*, Angew. Chem. **87**, 349 (1975); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **14**, 347 (1975).
- 49) *R. S. Boikess* und *S. Winstein*, J. Am. Chem. Soc. **85**, 343 (1963).
- 50) *H. Prinzbach*, *V. Wessely* und *H. Fritz*, Tetrahedron Lett. **1976**, 2765; *V. Wessely*, Dissertation, Univ. Freiburg 1978.

- ⁵¹) F. A. L. Anet und G. E. Schenck, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 556 (1971).
- ⁵²) L. W. Pickett und E. Sheffield, *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 216 (1946).
- ⁵³) J. Y. Beach, *J. Chem. Phys.* **9**, 54 (1941).
- ⁵⁴) J. B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 4854 (1964); F. A. L. Anet und J. J. Wagner, ebenda **93**, 5266 (1971).
- ⁵⁵) G. Borgen, J. Dale, F. A. L. Anet und J. Krane, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 243.
- ⁵⁶) J. Dale, G. Borgen und K. Daasvatn, *Acta Chem. Scand., Ser. B* **1974**, 378; Ger. Offen. 2401126 (Cl. CO 7d) (18. Juli 1974), Norw. Appl. 165/73 (12. Jan. 1973) [Chem. Abstr. **81**, 153130g (1974)].
- ⁵⁷) Für Nomenklatur s. H. Prinzbach, H.-P. Schal und D. Hunkler, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2195.
- ⁵⁸) H. Prinzbach, S. Kagabu und H. Fritz, *Angew. Chem.* **86**, 522 (1974); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **13**, 482 (1974).
- ⁵⁹) C_{3v} -Symmetrie hat nach MINDO/3-Rechnungen von J. Spanget-Larsen und R. Gleiter (*Angew. Chem.* **90**, 471 (1978), *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **17**, 441 (1978)) der Übergangszustand, welchen das *cis*-Tris- σ -homobenzol-Grundgerüst schon frühzeitig – Aufweitung der Cyclopropan-C–C-Bindungen auf 1.9 Å – erreicht.
- ⁶⁰) Die für die geöffneten Epoxidringe formulierte quasi-planare Geometrie ist ebenso wie die damit verknüpfte Elektronenstruktur (vgl. E. F. Hayes und A. K. Q. Siu, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 2090 (1971)) tentativ.
- ⁶¹) M. C. Flowers, D. E. Penny und J.-C. Pommelet, *Int. J. Chem. Kinet.* **8**, 353 (1973); M.-C. Flowers und D. E. Penny, ebenda **6**, 161 (1974).
- ⁶²) M. C. Flowers und R. M. Parker, *J. Chem. Soc. B* **1971**, 1980.
- ⁶³) Nach der kürzlich von A. de Meijere et al. publizierten Studie zur Thermolyse des *trans*-Tris- σ -homobenzols zwischen 380 und 400°C beträgt $E_a = 175.7 \pm 3.7$ kJ/mol ($\log A = 13.39$) (*Angew. Chem.* **90**, 470 (1978); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **17**, 440 (1978)).
- ⁶⁴) H. Prinzbach und Ch. Rücker, *Angew. Chem.* **88**, 611 (1976); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **15**, 559 (1976).
- ⁶⁵) Dr. C. Krüger, Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim/Ruhr.
- ⁶⁶) Die Rückwirkung der Homologisierung des *cis*-Tris- σ -homobenzols **3** zum *cis*-Tris- σ -homotropiliden **39** auf die Bereitschaft zur ($\sigma 2s + \sigma 2s + \sigma 2s$)-Cycloreversion wird noch deutlicher beim Vergleich der entsprechenden Carbocyclen: das kürzlich synthetisierte *cis*-Tris- σ -homotropiliden ist im Gegensatz zu **42a** ($E_a = 105 - 113$ kJ/mol) bis über 500°C stabil (M. R. Detty und L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 821 (1977)).
- ⁶⁷) W. C. Danen, C. T. West, T. T. Kensler und T. J. Tipton, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 4830 (1972); W. C. Danen, ebenda **94**, 4835 (1972).
- ⁶⁸) E. Vogel, H.-J. Altenbach und E. Schmidbauer, *Angew. Chem.* **85**, 862 (1973); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **12**, 838 (1973).
- ⁶⁹) H. Klein und W. Grimme, *Angew. Chem.* **86**, 742 (1974); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **13**, 672 (1972); D. D. Haas und W. H. Rastetter, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 6353 (1976).
- ⁷⁰) W. Spielmann, H.-H. Fick, L.-U. Meyer und A. de Meijere, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4057.
- ⁷¹) R. Schwesinger, H. Fritz und H. Prinzbach, *Angew. Chem.* **85**, 1110 (1973); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **12**, 993 (1973); ebenda **85**, 1111 (1973); **12**, 994 (1973); R. Schwesinger und H. Prinzbach, **85**, 1107 (1973); **12**, 989 (1973).
- ⁷²) H. Prinzbach, C. Kaiser und H. Fritz, *Angew. Chem.* **87**, 249 (1975); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **14**, 253 (1975); S. Kagabu und H. Prinzbach, ebenda **87**, 248 (1975); **14**, 252 (1975).
- ⁷³) H. Prinzbach und H.-W. Schneider, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3073.
- ⁷⁴) R. Schwesinger und H. Prinzbach, *Angew. Chem.* **87**, 625 (1975); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **14**, 630 (1975); Chem. Ber., in Vorbereitung.
- ⁷⁵) H. Prinzbach, R. Keller und W. Fritsche, Chem. Ber., in Vorbereitung.
- ⁷⁶) H. Prinzbach, R. Keller und R. Schwesinger, *Angew. Chem.* **87**, 627 (1975); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **14**, 633 (1975).
- ⁷⁷) T. Suami, S. Ogawa und S. Oki, *Chem. Lett.* **1973**, 901.
- ⁷⁸) EGA-Chemie.
- ⁷⁹) Solvay & Cie Erf. J. Viriot, US-Pat. 2724002 (15. Nov. 1955) [Chem. Abstr. **50**, 7129 g (1956)].