

Polyfunktionalisierte Cyclohexane aus Dianhydroinositen. *cis*-1,3(1,4)-Inosadamine aus Benzol

Jürgen Schubert, Reinhold Keller, Reinhard Schwesinger
und Horst Prinzbach*

Chemisches Laboratorium der Universität Freiburg i. Br.,
Albertstr. 21, D-7800 Freiburg i. Br.

Eingegangen am 8. November 1982

Die Brauchbarkeit der aus Benzol gut zugänglichen Dianhydroinosite **4–6** für die Totalsynthese *cis*-1,4- bzw. *cis*-1,3-disubstituierter Cyclohexanetrole wird exemplarisch belegt. Mit monovalenten Partnern (H₂O, HI, NaN₃, NH₂NH₂) erfolgt die zweifache Epoxidöffnung jeweils regioselektiv (1,4-Disubstitution) zu den *muco*- bzw. *chiro*-Cyclohexan-Derivaten **9**, **17** und **26**. Mit Hydrazin bzw. *N,N'*-Dimethylhydrazin als 1,2-Dinucleophilen lassen sich aus **4/5** in guten Ausbeuten (75–90%) die *cis*-1,3-Inosadamine **7g** (5-Epistreptamin) und **16g, j** (2-Epistreptamin, Actinamin), aus dem weniger symmetrischen **6** in nur bescheidener Ausbeute (ca. 50%) ein Gemisch von **25g** (Streptamin) und **27g** herstellen. Die von **4–6** ausgehenden Epoxidöffnungen sind kinetisch so wenig differenziert, daß eine selektive Einfachöffnung nicht möglich ist.

Polyfunctionalised Cyclohexanes from Dianhydroinositols. *cis*-1,3(1,4)-Inosadamines from Benzene

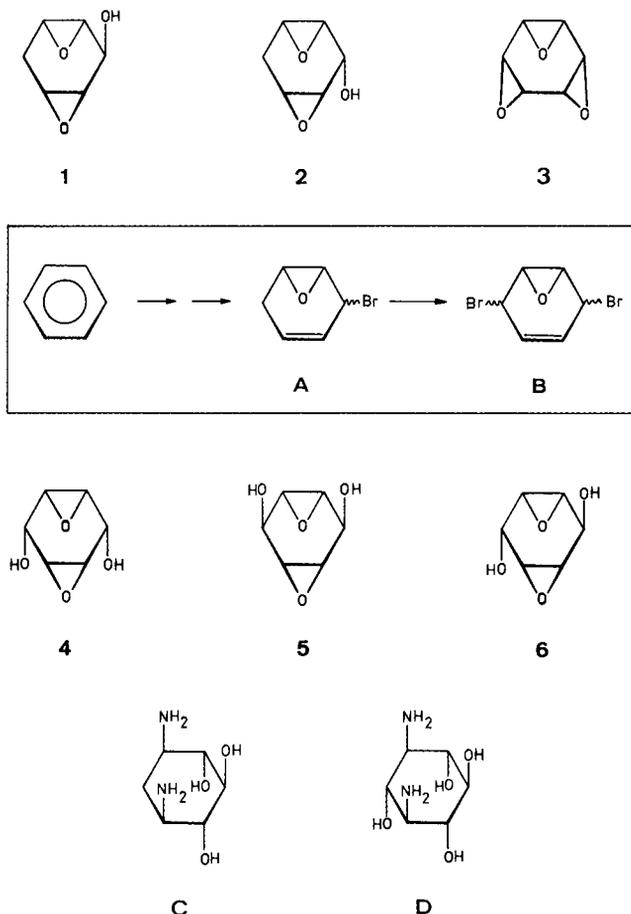
The preparative value of the dianhydroinositols **4–6**, which are readily available from benzene, for the total synthesis of *cis*-1,4- and *cis*-1,3-disubstituted cyclohexanetrols is demonstrated. With monovalent reagents (H₂O, HI, NaN₃, NH₂NH₂) the twofold epoxide opening proceeds regioselectively (1,4-disubstitution) yielding the *muco*- and *chiro*-cyclohexane derivatives **9**, **17**, and **26**. With hydrazine and *N,N'*-dimethylhydrazine as 1,2-dinucleophiles the *cis*-1,3-inosadamines **7g** (5-epistreptamine) and **16g, j** (2-epistreptamine, actinamine) are obtained from **4/5** in good yields (75–90%). From the less symmetrical **6**, however, only the mixture of **25g** (streptamine) and **27g** is produced in modest yield (ca. 50%). The epoxide opening reactions starting from **4–6** are kinetically so similar that a selective opening is not possible.

Im Zusammenhang mit der Synthese des *cis*-Trioxa-tris- σ -homobenzols **3** (*cis*-„Benzoltrioxid“, Trisanhydro-*cis*-inosit) haben wir ein leistungsfähiges Verfahren für die Herstellung der Epoxycyclohexenylbromide **A** bzw. **B** entwickelt (Schema 1)¹⁾. Damit waren neben **3** auch die Desoxydianhydroinosite*) (Dianhydroquercite) **1/2** und die Dianhydroinosite **4–6** derart einfach und ökonomisch aus Benzol zugänglich geworden²⁾, daß ein breiter präparativer Einsatz im Bereich polyfunktionalisierter Cyclohexane und speziell für Aminocyclit-Synthesen attraktiv wurde. Für **1–3** haben wir

*) Im Text werden auch die Bezeichnungen der Desoxyinosit-Nomenklatur (J. Biol. Chem. **243**, 5809 (1968)) verwendet; die Formeln sind aber generell als Cyclohexan-Derivate beziffert (s. Exp. Teil).

bereits gezeigt, daß über die 1,3-diaxiale Epoxidöffnung mit Hydrazin als 1,2-divalentem Nucleophil³⁾ *cis*-1,3-(Desoxy)Inosadamine^{*}), wie die wichtigen Antibiotikabau-
steine 2-Desoxystreptamin (**C**)⁴⁾ und Streptamin (**D**)⁵⁾, sowie chemisch modifizierte
Abkömmlinge in konkurrenzlos hohen Ausbeuten gewonnen werden. Die Brauchbar-
keit der Dianhydroinosite **4–6** für ähnliche präparative Zielsetzungen wird in dieser
Arbeit exemplarisch belegt. Dabei stand die Frage im Vordergrund, inwieweit mit **4–6**
und damit totalsynthetisch bei der Herstellung spezieller *cis*-1,3- und -1,4-Diamino-
cyclohexantetrole (*cis*-Inosadamine, u. a. **D**)⁶⁾ Vorteile gegenüber den bekannten, in
der Regel auf Naturprodukten basierenden, Verfahren erreicht werden können^{7,8)}. Ei-
ne entsprechende Studie mit **1/2** ist Gegenstand der folgenden Mitteilung⁹⁾.

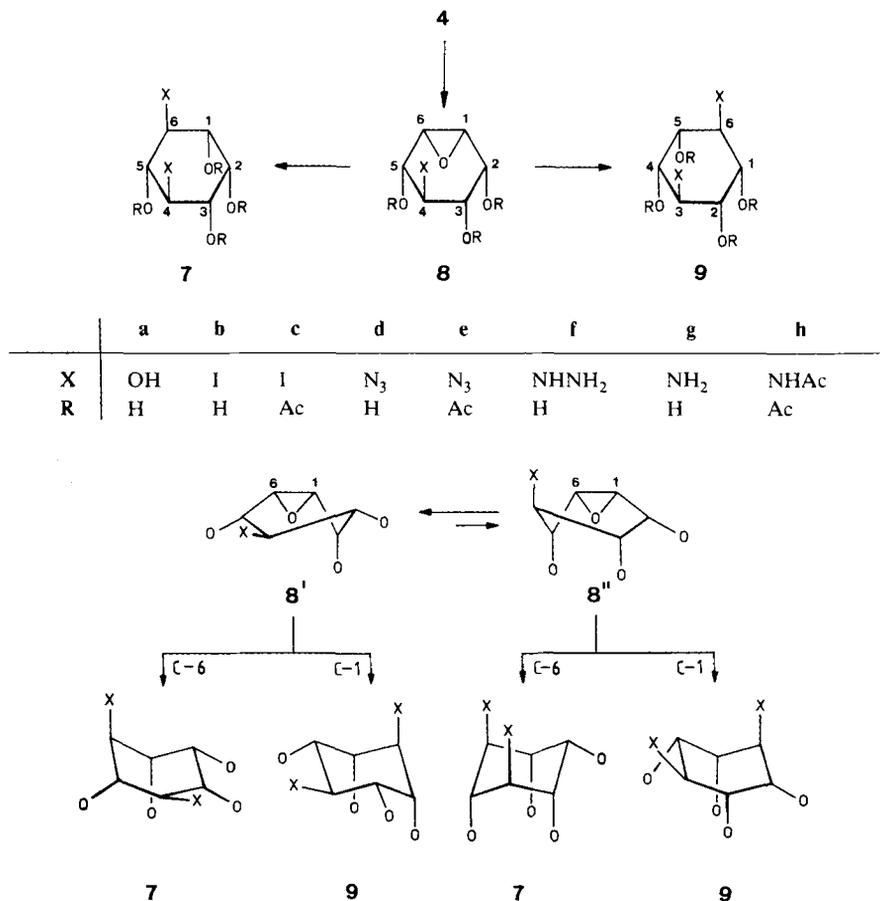
Schema 1



Umsetzungen mit 1,2:4,5-Dianhydro-*cis*-inosit (**4**)

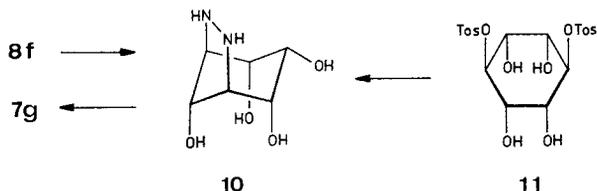
Die Symmetrie und die *cis*-Stellung aller O-Funktionen im Dianhydro-*cis*-inosit **4** bringen es mit sich, daß die Öffnung eines Epoxidringes (**8**) isomerenfrei ist und zudem

nicht durch Nachbargruppenbeteiligung („Epoxidwanderung“)^{9,10} kompliziert werden kann. Auch für die Epoxidöffnung in den Primäraddukten **8** dürfte mit einem – mehr oder weniger – regioselektiven Verlauf gerechnet werden: Unabhängig von der Natur des eingeführten Restes X ist eine starke Begünstigung der aeee- (**8'**) gegenüber der eaaa-Konformation (**8''**) abzusehen. In der Konkurrenz zwischen C-1- (sesseltartiger aaeaaa-Übergangszustand) und C-6-Angriff (wannenartiger Übergangszustand) in **8'** sollten die 1,4-disubstituierten *muco*- (**9**) gegenüber den 1,3-disubstituierten *myo*-Inosit-Derivaten **7** begünstigt sein (Fürst-Plattner-Regel¹¹).



Die Prognose zur Stereochemie wird experimentell sowohl unter S_N1- als auch S_N2-ähnlichen Bedingungen bestätigt. Bei der vollständigen Hydrolyse (Tab. 1, Exp. Teil) in 2 N H₂SO₄ (100 °C, 3 h) entsteht quantitativ ein Gemisch aus 14% *myo*- (**7a**) und 86% *muco*-Inosit (**9a**). Bei 20 °C ändert sich das unter Hochfeldbedingungen ¹H-NMR-spektroskopisch¹² zuverlässig bestimmte Verhältnis erwartungsgemäß zugunsten von **9a** (8 : 92). Ausschließlich (97%) das *muco*-Diiodid **9b** ((1 α ,2 α ,3 β ,4 α ,5 α ,6 β)-3,6-Diiod-1,2,4,5-cyclohexantetrol) liefert die Reaktion mit überschüssigem Kaliumiodid in

80proz. wäßriger Essigsäure (20°C, 3 d). Auch die zweifache S_N2 -Öffnung mit 5 Äquiv. Natriumazid (H_2O ; $ZnSO_4$ -Puffer, 75°C) verläuft mit isolierten 4% *myo*-Diazid **7d** und 86% *muco*-Diazid **9d**¹³ hochselektiv¹⁴. Dabei ist von den Teilschritten **4** → **8d** und **8d** → **9d** der zweite schneller: Aus einem Ansatz mit 1.0 Äquiv. NaN_3 erhält man nach ca. 50proz. Umsatz (75°C, 3 h) laut ¹H-NMR-Integration im Hochfeld-Rohspektrum bzw. nach chromatographischer Trennung 22–26% **8d** und 16–18% **7d/9d** (ca. 1:20).



4,6-Diamino-4,6-dideoxy-*myo*-inositol (**7g**) (5-Epistreptamin) war von *Suami et al.*¹⁵ aus dem zweifach tosylierten *muco*-Inositol **11** über den in 52proz. Ausbeute isolierten Hydrazinbicyclus **10** hergestellt worden, wobei die Natur der als Intermediate postulierten Epoxide wie auch der Nebenprodukte ungeklärt blieb. Von der Hydrazinreaktion mit **4**, als einem der potentiellen Zwischenprodukte auf dem Weg von **11** zu **10**, wurde ein sehr viel einheitlicheres Ergebnis erwartet. Dabei ging man davon aus, daß für das primäre Hydrazinaddukt **8f** das Konformenverhältnis **8f'**/**8f''** noch größer ist als bei **8d**, daß dennoch aber – wie bei der Umsetzung mit **3** – die intramolekulare Cyclisierung in **8f''** zu **10** schneller sein würde als die Addition eines zweiten Hydrazinmoleküls zu **9f**. Die Produktbildung ist nachhaltig vom Hydrazinangebot abhängig (Tab. 2, Exp. Teil): Bei großem Überschuß in hoher Konzentration wird in einem typischen Experiment (a) hauptsächlich (85%) das *muco*-1,4-Bishydrazin **9f** neben wenig **7f** (4%) und **10** (9%) gebildet, während bei vergleichsweise geringem Überschuß (ca. 1:1.2, c) in wenig konzentrierter Lösung und bei 80proz. Umsatz (mit zunehmendem Umsatz steigt der Polymeranteil stark an) praktisch nur der Bicyclus **10** (70%, 88% bez. auf Umsatz) neben sehr wenig **9f** (2%) (und nicht identifizierten Spurenkomponenten bzw. wenig Oligo(Poly)meren) anfällt. Die Abtrennung von restlichem **4** bzw. von **9** ist unproblematisch: Nach Anreiben mit Methanol kristallisiert reines **10**. Über mehrere 10–20-mmol-Ansätze – mit gemeinsam aufgearbeiteten Mutterlaugen – ist so eine durchschnittliche umsatzbezogene Ausbeute an **10** von ca. 85% erreichbar (dabei muß auf die Verwertung von restlichem **4** nicht verzichtet werden)¹⁶. Im Rahmen der Analysengenauigkeit überbrückt Hydrazin folglich das Dioxid **4** – wie das Trioxid **3** – als 1,2-Dinucleophil und nur im Sinne des s_{exo} -Übergangszustandes (aus **8f''**)¹⁷.

In bekannter Weise werden **9d/9f** bzw. **10** katalytisch (Pt, Pd/C, Raney-Ni) mit praktisch quantitativer Ausbeute zum 1,4-Diamin **9g** ((1 α ,2 α ,3 β ,4 α ,5 α ,6 β)-3,6-Diamino-1,2,4,5-cyclohexantetrol) bzw. zum 1,3-Diamin **7g** (5-Epistreptamin, (1 α ,2 α -3 α ,4 β ,5 α ,6 β)-4,6-Diamino-1,2,3,5-cyclohexantetrol) hydriert. Die Diamine wurden nach der spektroskopischen Analyse in die beständigen Hexaacetate **7h/9h** umgewandelt¹³.

Die als eaeeee-Konformere vorliegenden *myo*-Verbindungen **7** sind durch die typischen ¹H-NMR-Kopplungsverhältnisse charakterisiert. Für die ebenfalls symmetri-

schen *muco*-Verbindungen **9** mit ihren äquivalenten eaaaae/aeeaaa-Konformationen werden Spektren mit gemittelten vic. Kopplungen von 5.5–6.5 Hz gemessen. Im Falle des Diiodids **9c** ist die Inversion bei -50°C eingefroren ($J = 3.0$ bzw. 12.0 Hz). Das Azidotriol **8d** und sein Triacetat **8e** liegen in $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ bzw. CDCl_3 vorzugsweise als aeae-Konformere vor (u. a. $J_{2,3} = 5.0$ (5.0), $J_{3,4} = 11.0$ (11.0), $J_{4,5} = 9.0$ (9.0) Hz).

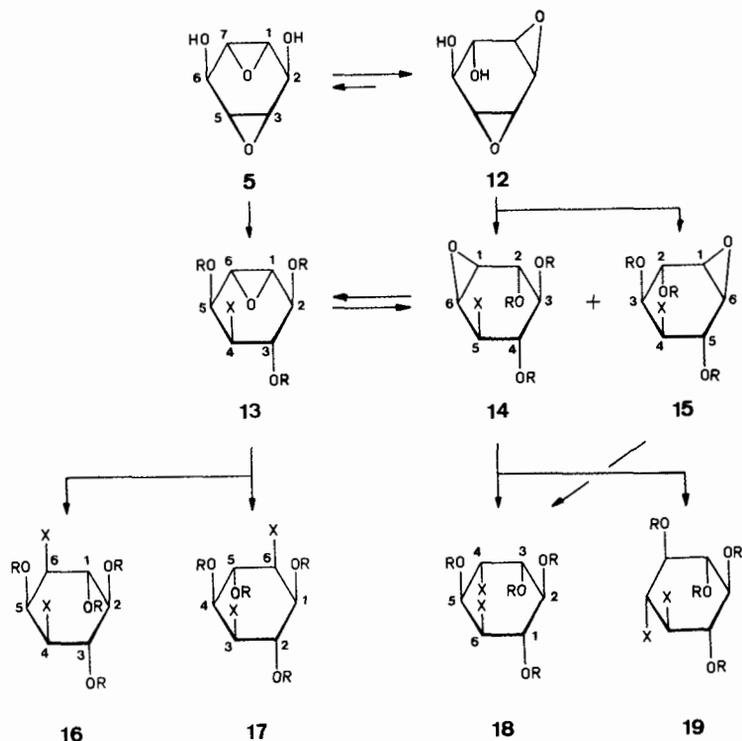
Im Hinblick auf die eingangs formulierten Zielsetzungen wurden die an **4** geknüpften Erwartungen erfüllt: Jeweils hochselektiv läßt sich mit monovalenten Reaktionspartnern *cis*-(1,4)-Disubstitution (zu den $(1\alpha, 2\alpha, 3\beta, 4\alpha, 5\alpha, 6\beta)$ -Cyclohexan-Derivaten **9a–f**⁹⁾, mit Hydrazin als 1,2-Dinucleophil *cis*-(1,3)-Disubstitution (**10**) erreichen. Damit sind für dieses, auch auf andere Nucleophile übertragbare, Vorgehen klare Vorteile gegenüber den bekannten Synthesen gesichert. Für den *muco*-Inosit **9a** allerdings dürfte bei allen Vorzügen der Totalsynthese der vom weitverbreiteten *myo*-Inosit ausgehende Prozeß das Verfahren der Wahl bleiben^{13,18)}. Beurteilt nach den Befunden bei der Azid-Spaltung sind wegen der – wie z. B. bei **3**¹⁾ – relativ langsamen Öffnung des ersten Epoxidringes von **4** 4-substituierte Epoxytriole des Typs **8** und damit die Folgeprodukte **9** mit verschiedenen Resten X auf diesem Weg nicht effizient herstellbar.

Umsetzungen mit 1,2:4,5-Dianhydro-*muco*-Inosit (**5**)

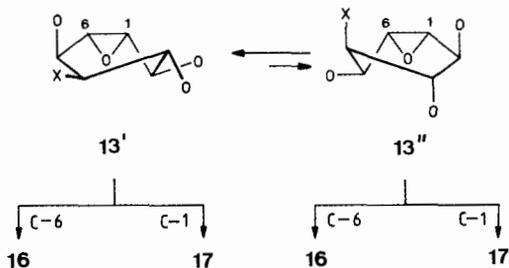
Anders als bei **4** sind bei analogen Umsetzungen mit dem ebenfalls symmetrischen Dianhydro-*muco*-Inosit **5** Komplikationen prinzipiell dadurch möglich, daß sowohl auf der Stufe von **5** als auch der Einfachöffnungsprodukte **13** Epoxidwanderung zu **12** bzw. **14/15** eintreten kann²⁾. So ist **5** schon kurz nach Lösen in 0.02 M wäßriger NaOH mit **12** äquilibriert (ca. 1:4, ¹H-NMR). Andererseits sollten die $(1\alpha, 2\alpha, 3\beta, 4\alpha, 5\alpha, 6\alpha)$ -Anhydroinosite **13** – wie die $(1\alpha, 2\beta, 3\beta, 4\alpha, 5\beta, 6\alpha)$ -Isomeren **8** – weit bevorzugt aus der eeee-Konformation **13'** heraus reagieren – was wiederum eine Begünstigung der 1,4- (*muco*-**17**) gegenüber der 1,3-Disubstitution (*myo*-**16**) bedeutet.

Wird **5** unter den bei **4** angewandten Bedingungen total hydrolysiert (100°C), so fällt quantitativ neben Spuren (0.5%) an *myo*- (**16a**) und *scyllo*-Inosit (**19a**) ein ca. 4:1-Gemisch von *muco*- (**17a**) (= **9a**) und *chiro*-Inosit (**18a**) an (Tab. 1, Exp. Teil). Demgegenüber verläuft die Reaktion mit KI/Essigsäure/Wasser (20°C) – wie bei **4** – einheitlich: Nur das *muco*-Diiodid **17b** ($(1\alpha, 2\beta, 3\alpha, 4\alpha, 5\beta, 6\alpha)$ -3,6-Diiod-1,2,4,5-cyclohexantetrol) bzw. sein Tetraacetat **17c** ließ sich chromatographisch bzw. spektroskopisch nachweisen. Komplex (mindestens vier Diazidotetrole) ist der Verlauf der Azid-Spaltung (5 Äquiv. NaN_3) in ungepufferter wäßriger Lösung (pH 8.8). Bei effizienter Pufferung (ZnSO_4 , pH 5.6) vereinfacht sich das Ergebnis insoweit, als laut DC- und ¹H-NMR-Analyse des Rohprodukts nur zwei Komponenten im Verhältnis ca. 7:1 vorliegen, die nach Acetylierung – unter Verlust – getrennt und als das bekannte *muco-cis*-Diazido-tetraacetat **17e** (67%, $J_{1,2} = J_{2,3} = J_{4,5} = J_{5,6} = 6.5$, $J_{1,6} = J_{3,4} = 4.0$ Hz)¹³⁾ bzw. das *chiro-trans*-Diazido-tetraacetat **18e** (11%, $J_{1,2} = J_{1,6} = J_{2,3} = 10.0$, $J_{3,4} = 3.5$, $J_{4,5} = 4.0$, $J_{5,6} = 3.0$ Hz) aufgeklärt sind. Die *trans*-Stellung der beiden Azidofunktionen in **18e** bestätigt, daß trotz intensiver Pufferung Epoxidwanderung – auf welcher Stufe auch immer – nicht gänzlich unterdrückt werden kann. Im Kontrollversuch mit 1.0 Äquiv. NaN_3 liegen – in einer gegenüber **4** deutlich langsameren Reaktion – nach 34proz. Umsatz (75°C , 4.5 h) neben den drei Monoaziden **13d** (10%,

2e,3e,4e,5a; [D_6]Aceton: u. a. $J_{2,3} = 7.5$, $J_{3,4} = 11.0$, $J_{4,5} = 3.0$ Hz), **14d** (0.5%) und **15d** (1.5%) schon überwiegend die Diazide **17d** (13%) und **18d** (2%) vor. Mit jeweils Spuren (0.5%) des Anhydroinosits **13a**¹⁹) und des zu **17d** analogen Azidocyclohexanpentols ist auch unter diesen Bedingungen die Hydrolyse (in **5**, **13d**) unbedeutend. Die konfigurativen Verhältnisse sind für **13d** zusätzlich, für **14d/15d** allein durch die ¹H-NMR-Analyse der Triacetate **13e** (u. a. $J_{2,3} = 7.5$, $J_{3,4} = 11.0$, $J_{4,5} = 3.0$ Hz), **14e** (u. a. $J_{2,3} = 7.5$, $J_{3,4} = 10.5$, $J_{4,5} = 9.0$ Hz) und **15e** ($J_{2,3} = 5.0$, $J_{3,4} = 3.0$, $J_{4,5} = 7.0$ Hz) gesichert.



	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k
X	OH	I	I	N ₃	N ₃	NHNH ₂	NH ₂	NHAc	NCH ₃ NHCH ₃	NHCH ₃	NCH ₃ Ac
R	H	H	Ac	H	Ac	H	H	Ac	H	H	Ac



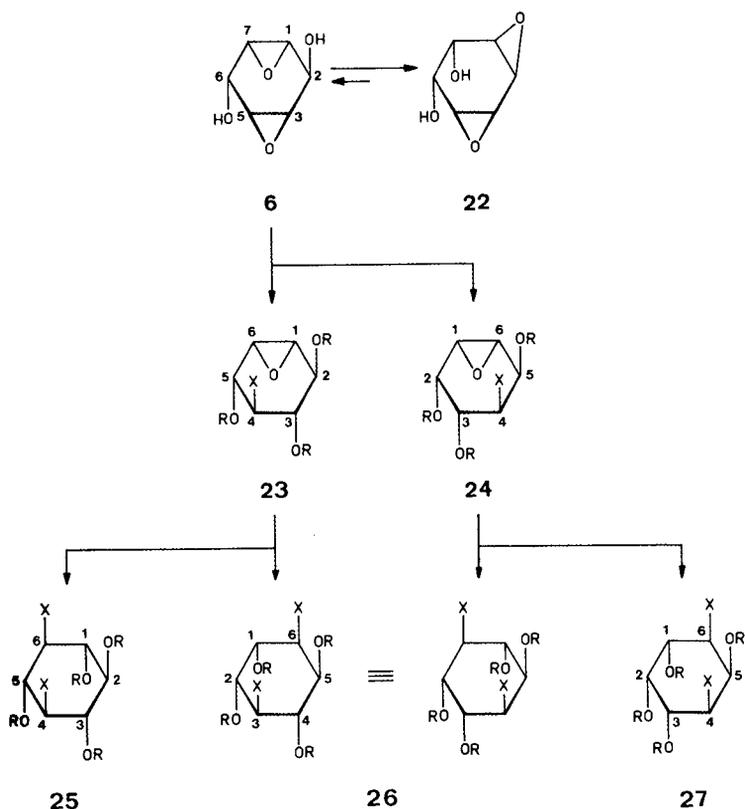
drastische Unterschiede in den vorgelagerten Addukten **8f** bzw. **13f, i** hinsichtlich der relativen Geschwindigkeiten der inter- bzw. intramolekularen Folgeprozesse. Zum Verständnis dürfte der Hinweis beitragen, daß in der vorherrschenden eeee-Konformation **13'** die 5 α -axiale OH-Gruppe – vgl. die β -Stellung der 2-axialen OH-Gruppe in **8f'** – den α -Angriff (und damit die Bildung des Bisadduktes **17f**) behindert. Die – anders als bei **4** – mit sinkendem Hydrazinangebot rasche Zunahme an Polymeren dürfte auch damit zusammenhängen, daß zunehmend die Gleichgewichtseinstellung von **5** mit **12** ins Spiel kommt, und daß das daraus u. a. resultierende **18f (i)** zersetzt wird.

Das Resumee dieser Experimente mit **5** beinhaltet drei Feststellungen: (1) Mit monovalenten Reagentien gewinnt man unter S_N2- und S_N1-ähnlichen Bedingungen regioselektiv bis regiospezifisch (unter *cis*-1,4-Disubstitution) die mit **9** (1 α ,2 α ,3 β ,4 α ,5 α ,6 β) isomere Reihe der 3,6-disubstituierten (1 α ,2 β ,3 α ,4 α ,5 β ,6 α)-Cyclohexantetrole **17**; (2) Mit Hydrazin (Dimethylhydrazin) erhält man (unter *cis*-1,3-Disubstitution) in ungewöhnlich hoher Ausbeute (75–80%) 2-Epistreptamin (Actinamin); (3) Eine präparativ befriedigende Anreicherung der Intermediate **13** und damit die Einführung zweier verschiedener Reste (s. Anmerkungen) ist nicht möglich.

Umsetzungen mit 1,2:4,5-Dianhydro-*epi*-inosit (**6**)

Wegen der gegenüber **4** und **5** verringerten Symmetrie in Dianhydro-*epi*-Inosit (**6**) sind – auch ohne Epoxidwanderungen (in **6**, **23**, **24**) – drei Bisaddukte (**25**–**27**) möglich. Mit einer Selektivität zugunsten der *chiro*-Reihe **26** konnte jedoch unter zwei Aspekten gerechnet werden. 1. Bezüglich der Regioselektivität beim Angriff auf **6** war es u. a. nach den Befunden mit **4/5** und den Desoxydianhydroinositen **1/2** plausibel, daß die 2 α -OH-Gruppe – komplexierende Effekte einmal ausgeschlossen – sterisch die Substitution an C-1 (**3**), mit zunehmendem Raumanspruch des Nucleophils zunehmend wirksamer, erschwert. 2. In den 4 α -Primäraddukten **23** sollte die Öffnung bevorzugt an C-1 (zu **26**, aeeeea-sesselartiger Übergangszustand gegenüber all-axialem Sessel (u. a.) bei C-6-Angriff zu **25**), in den 4 α -Isomeren **24** mit eher vergleichbarer Wahrscheinlichkeit an C-1 und C-6 (zu **26** bzw. **27**, aaeaaa- bzw. aaeaea-Sessel) erfolgen. Die Komplikation durch Epoxidwanderung speziell in **6** (zu **22**) schien weniger wichtig als in **5**, da diese – auch statistisch gegenüber **5** benachteiligt – deutlich langsamer abläuft (in 0.02 M NaOH ist **6** nach 30 min zum ca. 3:4-Gemisch **6** \rightleftharpoons **22** äquilibriert)^{2,8}.

Nach der vollständigen Hydrolyse werden mit *scyllo*- (**25a**, 5%), *chiro*- (**26a**, 80%) und *neo*- (**27a**, 15%) die drei von **23a/24a** abgeleiteten Inosite gefunden (Tab. 1, Exp. Teil). Weder chromatographisch noch spektroskopisch ergab sich ein Hinweis auf eine Beteiligung von **22**, wobei Anteile von > 2% der daraus resultierenden Inosite (*muco*-, *myo*-, *allo*-) erkannt worden wären. Ausgeprägt ist die *chiro*-Präferenz auch in der Reaktion mit KI/Essigsäure/Wasser (20°C): Bei isolierten 0.5% *scyllo*- (**25b**) und 76% *chiro*-Diiodid **26b** ((1 α ,2 α ,3 β ,4 α ,5 β ,6 β)-3,6-Diiod-1,2,4,5-cyclohexantetrol) bleibt die Produktbilanz allerdings unbefriedigend. Zu der im Exp. Teil gegebenen ¹H- bzw. ¹³C-NMR-Analyse von **26b** ist bemerkenswert, daß der axiale Iod-Rest – anders als z. B. eine OH-Gruppe²³ – das vicinal-axiale Proton stark abschirmt. Die ¹³C-Zuordnung für **26b** ist auch maßgebend für die Unterscheidung der 3-, 6-H-Signale von **17c**. Bei wiederum hohem *chiro*-Anteil besteht das Rohprodukt der Azid-Spaltung (5 Äquiv.

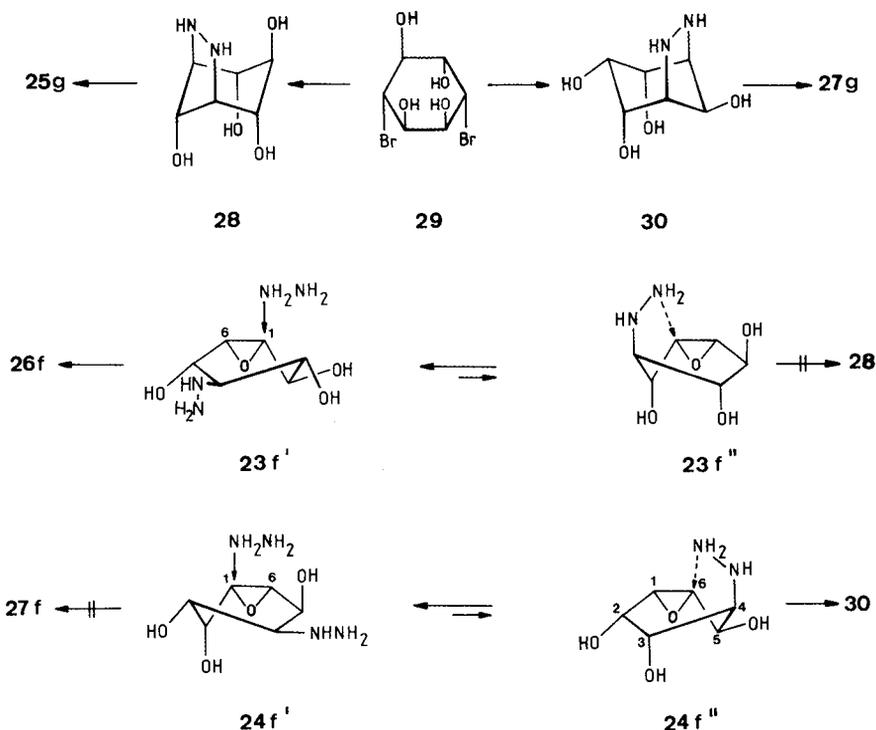


	a	b	c	d	e	f	g	h
X	OH	I	I	N ₃	N ₃	NHNH ₂	NH ₂	NHAc
R	H	H	Ac	H	Ac	H	H	Ac

NaN₃, ZnSO₄-Puffer) aus den Diazidotetrolen **25d** (2.5%), **26d** (77%) und **27d** (1.0%). Auch nach Peracetylierung zu **25e** – **27e** wird im Gemisch bzw. nach chromatographischer Trennung keine zusätzliche Komponente gefunden. Das bislang unbekannte **27e** ist durch die ¹H-NMR-Daten (u. a. $J_{1,2} = J_{2,3} = 3.0$, $J_{3,4} = J_{6,1} = 11.0$, $J_{4,5} = J_{5,6} = 3.0$ Hz) gesichert. Beim Experiment mit nur einem Äquiv. NaN₃ liegen nach 40proz. Umsatz (75 °C, 1.5 h) laut DC- und ¹H-NMR-Analyse neben dem *chiro*-Diazid **26d** (14%) die zwei Monoazide **23d/24d** (15 bzw. 5%) vor, die sich zusammen chromatographisch von **6** und **26d** trennen lassen. Die unter gleichen Bedingungen für **5** konstatierte Konkurrenz durch Epoxidwanderung ist demnach bei **6** nicht abträglich (authentisches **22** war im DC auch spurenweise (> 1%) zu erkennen). Nach Acetylierung des Gemisches **23d/24d** ließen sich die Triacetate **23e** ($J_{1,6} = 3.8$, $J_{2,3} = 8.0$, $J_{2,6} = 0.8$, $J_{3,4} = 11.0$, $J_{4,5} = 9.5$, $J_{5,6} = 1.5$ Hz) und **24e** ($J_{1,2} = 4.5$, $J_{1,5} = 0.8$, $J_{1,6} = 3.5$, $J_{2,3} = 5.5$, $J_{3,4} = 10.5$, $J_{4,5} = 3.5$, $J_{5,6} = 2.0$ Hz) durch fraktionierende Kristallisation rein gewinnen. Die *J*-Werte bestätigen für **23e** die all-äquatoriale Anordnung (vgl. **23f'**), für

24e ein starkes Übergewicht des 2a,3e,4e,5a- (vgl. **24f'**) gegenüber dem 2e,3a,4a,5e-Konformer (vgl. **24f''**). Bei vergleichbarer Geschwindigkeit für **23d** → **26d** und **24d** → **26d** wäre demnach die Präferenz des 5(7)- gegenüber dem 1(3)-Angriff in **6** durch das Azid-Ion ca. 3:1. Gezeigt ist auch, daß **24d** vorzugsweise an C-1 zu **26d** geöffnet wird, im Einklang mit der für **24e** konstatierten Vorzugskonformation.

Unter den Umsetzungen mit **6** hatte primär die Hydrazinreaktion als alternative – und wegen der gegenüber dem *cis*-Trioxid **3** leichteren Zugänglichkeit von **6** eventuell überlegenen – Route zu Streptamin D (≡ **25g**) interessiert^{4,7}). Konkurrenzfähig konnte dieser Zugang indes nur werden, wenn auch unter den Bedingungen der Hydrazinolyse die Isomerisierung zu **22** unerheblich bleibt, und wenn die Disubstitution zu **28** hochselektiv ist. Schon vor Kenntnis der kompetitiven C-1(3)-Öffnung in **6** durch monovalente Reagentien waren Zweifel angebracht, nachdem die japanische Arbeitsgruppe aus 1,4-Dibrom-1,4-dideoxy-*chiro*-inosit (**29**) und Hydrazin – mit **6** als potentielltem Primärprodukt – die beiden Hydrazotetrole **28/30** (1 bzw. 15%) bzw. bei direkter Aufarbeitung 24% *scyllo*- (**25g**, Streptamin) und 18% *neo*-Inosadiazin (**27g**, als Hexaacetate **25h/27h**) isoliert hatte¹⁵).



Die wie bei **5** in stark gepufferten, wäßrigen Hydrazinlösungen durchgeführte Versuchsreihe (Tab. 4, Exp. Teil) läßt trotz der hier größeren analytischen Unsicherheiten einen quantitativen Vergleich mit **4/5** zu: Wie bei **5** (und anders als bei **4**) sinkt der Anteil an monomeren Produkten mit sinkendem Hydrazinangebot stark ab, mit dem Un-

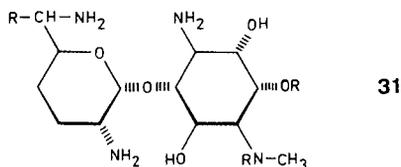
terschied, daß keine unter Epoxidwanderung entstandenen Produkte gefunden werden; wie bei **4** und anders als bei **5** begünstigt ein sehr hohes Hydrazinangebot das 1,4-Bisaddukt (bis zu 65% **26f**). Erst mit zunehmender Verdünnung bzw. geringem Hydrazinangebot – und unvollständigem Umsatz – werden (Versuch d) für die *scyllo*-/*neo*-Hydrazotetrole **28/30** auf den Umsatz bezogene Ausbeuten von 37–44% bzw. 13–15% erzielt. Diese, durch Spektrenvergleich im Gemisch identifiziert, werden zu **25g/27g** hydriert (Pd/C) und über die Hexaacetate **25h/27h** chromatographisch rein isoliert. Analog ist aus dem Rohgemisch der Azid-Spaltung das *chiro-cis*-1,4-Inosidamin **26g** ((1 α ,2 α ,3 β ,4 α ,5 β ,6 β)-3,6-Diamino-1,2,4,5-cyclohexantetrol) als Hexaacetat **26h** (74%) zugänglich.

Bei immerhin ca. 80% Monomeren dürfte das im Versuch a (Tab. 4) bestimmte 65:13-Verhältnis für **26f/30** eine der Azidreaktion vergleichbare Selektivität in der Bildung der Primäraddukte **23f/24f** zum Ausdruck bringen. Deren eklatant verschiedene Reaktivität versteht sich auf der Basis ihrer konformativen Gegebenheiten: *eeee*- (**23f'**) bzw. *aaaa*- (**23f''**) und *aeaa*- (**24f'**) bzw. *eaaa*- (**24f''**). Bei hohem Hydrazinangebot hat die intramolekulare Cyclisierung im thermodynamisch extrem benachteiligten **23f'** (zu **28**) gegenüber der, im Vergleich mit **13f** durch keine 1,3-diaxiale Wechselwirkung verzögerten, Hydrazinaddition an C-1 in **23f'** keine Chance. Eine solche 1,3-diaxiale Behinderung besteht für den C-1-Angriff in **24f'** – was die Cyclisierung in **24f''** zu **30** begünstigt. Dabei könnte **24f''** wegen der potentiellen H-Brücke zwischen dem Epoxidsauerstoff und 3-OH zudem einen thermodynamischen Vorteil haben.

Die saure Hydrolyse, die HI-Reaktion sowie die gepufferte Azidolyse von **6** sind Beleg dafür, daß mit den (1 α ,2 α ,3 β ,4 α ,5 β ,6 β)-konfigurierten Produkten **26a–f** eine neben **9** und **17** dritte Reihe *cis*-3,6-disubstituierter Cyclohexantetrole selektiv hergestellt werden kann. Als Edukt für Streptomycin D (\equiv **25g**) ist **6** dem Trioxid **3** indes klarer als ursprünglich angenommen^{5,7)} unterlegen. Auch bei **6** lassen die kinetischen Verhältnisse der beiden Substitutionsschritte eine Anreicherung der bevorzugt gebildeten Intermediate **23** nicht zu.

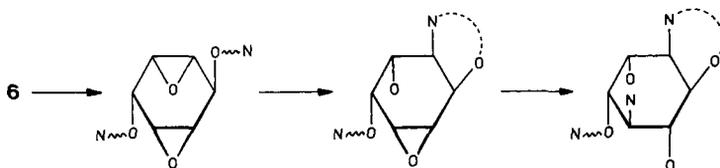
Anmerkungen

In den Fortimicinen **31**, einer jungen Klasse breit wirkender und strukturell einfacher Aminoglycosid-Antibiotika²⁴⁾, ist der Nichtzucker-Bestandteil (Fortamin) ein Derivat des aus **6** hergestellten *cis*-1,4-Diamins **26g**. Das Vorhaben, **6** auch für die Totalsynthese des Fortamins²⁵⁾ und modifizierter Bausteine dieses Typs heranzuziehen, war zu-

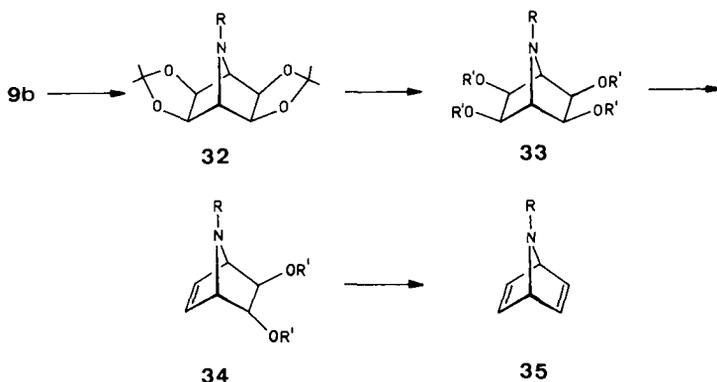


erst einmal an der unzureichenden kinetischen Unterscheidung der beiden Substitutionsschritte gescheitert. Über die nachstehend skizzierte Strategie der sukzessiven 1,4-*cis*-Diaminierung ließ sich dieses Problem inzwischen beheben: Mehrere für die

Glycosidierung gezielt blockierte und zur Enantiomerentrennung geeignete Fortamin-Analoga sind auf diesem Weg aus **6** in vorzüglichen Ausbeuten zugänglich geworden²⁶⁾.



Kommentiert sei unser Interesse an den aus **4–6** quantitativ erzeugten 3,6-Diidotretolen (**9b**, **17b**, **26b**), speziell an **9b**. Gesucht wird im Zusammenhang mit der Chemie der Azaquadracyclane/Azepine²⁷⁾ ein leistungsfähiger Zugang zum 7-Azanorbornadien-Grundgerüst **35**²⁸⁾. Mit der leichten Verfügbarkeit wurde **9b** als Edukt attraktiv.



Im Diacetal von **9b** gelingt die 1,4-N-Überbrückung^{29,30)} zu den 7-Azanorbornanen **32** (Hydrazin, Benzylamin). Gescheitert sind indes noch alle Versuche, das Tetrol **33** ($R' = H$) bzw. dessen Tetramesylat ($R' = Mes$) zu **35** abzubauen. Der rasche Diels-Alder-Zerfall der Azanorbornen-Intermediate **34**³⁰⁾ dürfte eine der mit verbesserten Methoden³¹⁾ eventuell behebbaren Ursachen sein.

Anmerkungen bei der Korrektur (12.04.1983): Die Ausbeuten an 7-substituierten Azanorbornantretolen **33** ($R = CH_2C_6H_5, NH_2; R' = H$) konnten auf 80–95% optimiert werden. Es ist indes nicht gelungen, präparativ brauchbare Mengen des Bisthionocarbonats³¹⁾ herzustellen. Offensichtlich stößt die zweite *exo*-Fünfringbildung auf massive sterische Hinderung. Wenig aussichtsreich erscheint auch der Weg über das *N*-Benzyltetramesylat, nachdem unter bewährten Abbaubedingungen³³⁾ lediglich *N*-Benzyl-**34** ($R' = Mes$; Schmp. 148 °C, ¹H-NMR (CDCl₃) u. a.: $\delta = 6.26$ (br. s, 5(6)-H), 4.61 (br. s, 2(3)-H), 4.03 (s, CH₂), 3.63 (br. s, 1(4)-H)) in mäßiger Ausbeute (15–20%) isoliert wurde³⁴⁾. Ein präparativ brauchbarer Zugang zu **35** ($R = H$) wurde kürzlich von Vogel et al. publiziert³⁵⁾.

Der am Diolid **26b** u. E. erstmals gefundene erhebliche diamagnetische Einfluß eines axialen Iod-Restes auf vicinal-axiale Protonen wurde inzwischen in weiteren Beispielen beobachtet⁹⁾ und wird noch eingehend diskutiert werden³²⁾.

Diese Arbeit wurde von der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* unterstützt. Zu danken haben wir auch der *BASF Aktiengesellschaft* für wertvolle Ausgangsprodukte.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Gerät nach Tottoli (Fa. Büchi), nicht korrigiert. – Elementaranalysen: Analytische Abteilung des Chemischen Laboratoriums Freiburg i. Br. – IR: PE 125. – ^1H -, ^{13}C -NMR: Varian EM 360, EM 390, WM 250, HX 360, HX 400 (wo nicht anders spezifiziert, sind die 250-MHz-Daten angegeben, $\delta_{\text{TMS}} = 0$; die mit * gekennzeichneten Zuordnungen sind vertauschbar). – MS: Varian-MAT CH-4. – Raney-Nickel wurde aus handelsüblicher Legierung nach Standardvorschrift (Organikum, S. 719, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1974) jeweils frisch hergestellt. Bei den chiralen Verbindungen handelt es sich um die Racemate.

Saure Hydrolyse von 4, 5 und 6: Die Lösung von 430 mg (3.0 mmol) **4** (5 oder **6**) in 5 ml 2 N H_2SO_4 wird 3 h gekocht. Nach Erkalten neutralisiert man mit gesätt. Bariumhydroxid-Lösung und filtriert von BaSO_4 ab. Das Filtrat wird zur Trockne eingengt: 510–530 mg (94–98%) fester Rückstand, dessen Zusammensetzung ^1H -NMR-spektroskopisch bestimmt wird (D_2O , 250 MHz, proz. Anteile am Gesamtintegral).

Tab. 1. Proz. Zusammensetzung der Hydrolysate von **4**, **5** und **6**

	<i>myo-</i> (7a \equiv 16a)	<i>muco-</i> (9a \equiv 17a)	<i>chiro-</i> (18a \equiv 26a)	<i>scyllo-</i> (19a \equiv 25a)	<i>neo-</i> (27a)
4	14	86			
5	0.5	80	19	0.5	
6			80	5	15

(*1\alpha, 2\alpha, 3\beta, 4\alpha, 5\alpha, 6\beta*)-3,6-Diidod-1,2,4,5-cyclohexantetrol (*3,6-Didesoxy-3,6-diidod-muco-inosit*) (**9b**): Die Lösung von 5.04 g (35.0 mmol) **4** und 25.0 g (150.6 mmol) Kaliumiodid in 40 ml Eisessig/10 ml Wasser wird bei 20°C bis zum vollständigen Umsatz (3 d) gerührt; es wird i. Vak. zur Hälfte eingengt, mit 50 ml Wasser versetzt und 8mal mit 50 ml Ethylacetat extrahiert. Aus der getrockneten, auf 30 ml eingengten org. Phase kristallisieren 13.58 g (97%) farblose Kristalle, Schmp. 186°C. – IR (KBr): 3600–3070, 1730, 1640, 1555, 1370, 1250, 1060, 1040, 600 cm^{-1} . – ^1H -NMR (CD_3OD , 180 MHz): $\delta = 4.45$ (t, 3-, 6-H), 4.15 (m, 1-, 2-, 4-, 5-H); $J = 6.0$ Hz.

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{I}_2\text{O}_4$ (400.0) Ber. C 18.02 H 2.52 Gef. C 18.21 H 2.51

(*1\alpha, 2\alpha, 3\beta, 4\alpha, 5\alpha, 6\beta*)-3,6-Diidod-1,2,4,5-cyclohexantetrol-tetraacetat (*1,2,4,5-Tetra-O-acetyl-3,6-didesoxy-3,6-diidod-muco-inosit*) (**9c**): Aus 2.00 g (5.0 mmol) **9b** in 5 ml Acetanhydrid/10 ml Pyridin, 24 h, 20°C: 2.8 g (98%) farblose Kristalle, Schmp. 213°C (Methanol). – IR (KBr): 1750, 1670, 1640, 1555, 1430, 1370, 1240, 1220, 1070, 1040, 940, 880, 600 cm^{-1} . – ^1H -NMR (CDCl_3); 20°C: $\delta = 5.50$ (br. d, 1-, 2-, 4-, 5-H), 4.45 (t, 3-, 6-H), 2.10 (s, 4 CH_3); $J = 6.0$ Hz; – 50°C: $\delta = 5.85$ (dd, 2-, 4-H), 5.30 (t, 1-, 5-H), 4.58 (t, 3-H), 4.40 (t, 6-H), 2.10 (s, 4 CH_3); $J_{1,2} = J_{1,6} = J_{4,5} = J_{5,6} = 3.0$, $J_{2,3} = J_{3,4} = 12.0$ Hz.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{I}_2\text{O}_8$ (568.1) Ber. C 29.60 H 3.19 Gef. C 29.60 H 3.11

Umsetzung von **4** mit überschüssigem Natriumazid

(*1\alpha, 2\alpha, 3\alpha, 4\beta, 5\alpha, 6\beta*)-4,6-Diazido-1,2,3,5-cyclohexantetrol-tetraacetat (*1,2,3,5-Tetra-O-acetyl-4,6-diazido-4,6-didesoxy-myo-inosit*) (**7e**) und (*1\alpha, 2\alpha, 3\beta, 4\alpha, 5\alpha, 6\beta*)-3,6-Diazido-1,2,4,5-cyclohexantetrol-tetraacetat (*1,2,4,5-Tetra-O-acetyl-3,6-diazido-3,6-didesoxy-muco-inosit*) (**9e**): 720 mg (5.0 mmol) **4** werden mit 1.62 g (25.0 mmol) Natriumazid und 4.0 g (25.0 mmol) Zink-

sulfat in 15 ml Wasser unter starkem Rühren 20 h auf 75 °C erhitzt. Noch heiß wird von $\text{Zn}(\text{OH})_2$ abgesaugt, mit 50 ml Wasser nachgewaschen und das Filtrat i. Vak. zur Trockne eingengt. Man kocht den Rückstand 3mal mit je 50 ml Ethylacetat aus und engt die organische Phase zur Trockne ein. Der feste Rückstand (1.01 g) wird mit 20 ml Pyridin/Acetanhydrid (1:1) bei Raumtemp. verestert (20 h). Nach Abziehen der flüchtigen Bestandteile i. Vak. wird das verbleibende Öl chromatographiert (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 2:1). Man eluiert zuerst 75 mg (4%) **7e**, dann 1.71 g (86%) **9e**.

7e: Schmp. 150–152 °C. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.58$ (t, 2-H), 4.97 (t, 5-H), 4.95 (dd, 1-, 3-H), 3.89 (t, 4-, 6-H), 2.22 (s, 2 CH_3), 2.09 (s, 2 CH_3); $J_{1,2} = J_{2,3} = 3.0$, $J_{1,6} = J_{3,4} = 11.0$, $J_{4,5} = J_{5,6} = 10.5$ Hz¹³).

9e: Schmp. 172–174 °C. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.20$ (d, 1-, 2-, 4-, 5-H), 4.15 (t, 3-, 6-H), 2.13 (s, 4 CH_3); $J = 6.5$ Hz¹³).

Umsetzung von 4 mit 1 Äquiv. Natriumazid

(1 α ,2 β ,3 β ,4 α ,5 β ,6 α)-4-Azido-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2,3,5-triol (2,3-Anhydro-6-azido-6-desoxy-epi-inosit) (**8d**): Wie bei **7e/9e** mit 430 mg (3.0 mmol) **4**, 195 mg (3.0 mmol) NaN_3 , 480 mg (3.0 mmol) ZnSO_4 und 5 ml Wasser, 3 h bei 75 °C: Man erhält 510 mg farbloses Öl, das laut DC aus mindestens 4 Komponenten besteht. Chromatographisch (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat/Methanol 5:5:1) eluiert man nacheinander 120 mg (17%) **7d/9d**, 135 mg (24%) **8d** und 230 mg (54%) **4**.

8d: Farblose Kristalle, Schmp. 134 °C (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:2). – IR (KBr): 3390, 3020, 2895, 2115, 1400, 1260, 1055, 1025, 925, 890, 855, 580 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ Aceton, 400 MHz): $\delta = 4.79$ (d, 5-OH), 4.17 (dd, 2-H), 4.03 (d, 3-OH), 3.95 (d, 2-OH), 3.75 (ddd, 5-H), 3.44 (dd, 4-H), 3.39 (dd, 1-H), 3.34 (dd, 6-H), 3.34 (ddd, 3-H); $J_{1,2} = J_{2,3} = 5.0$, $J_{2,\text{OH}} = 6.5$, $J_{3,4} = 11.0$, $J_{3,\text{OH}} = 7.5$, $J_{4,5} = 9.0$, $J_{5,6} = 1.5$, $J_{5,\text{OH}} = 6.0$, $J_{6,1} = 3.5$ Hz.

$\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$ (187.2) Ber. C 38.51 H 4.85 N 22.45 Gef. C 38.12 H 4.92 N 22.41

(1 α ,2 β ,3 β ,4 α ,5 β ,6 α)-4-Azido-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2,3,5-triol-triacetat (1,4,5-Tri-O-acetyl-2,3-anhydro-6-azido-6-desoxy-epi-inosit) (**8e**): 45 mg (0.24 mmol) **8d** werden in 1 ml Pyridin/Acetanhydrid (1:1) 24 h bei 20 °C umgesetzt. Filtrieren über Kieselgel (5 g, Cyclohexan/Ethylacetat 2:1) liefert 70 mg (93%) farblose Kristalle, Schmp. 113 °C (Cyclohexan/Ethylacetat 4:1). – IR (KBr): 3040, 2960, 2115, 1745, 1365, 1225, 1050, 1025, 930, 860, 730, 600, 495, 470 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.45$ (t, 2-H), 5.09 (dd, 5-H), 4.75 (dd, 3-H), 3.94 (dd, 4-H), 3.56 (dd, 1-H), 3.52 (dd, 6-H), 2.21, 2.19, 2.11 (s, 3 CH_3); $J_{1,2} = 4.5$, $J_{2,3} = 5.0$, $J_{3,4} = 11.0$, $J_{4,5} = 9.0$, $J_{5,6} = 2.0$, $J_{6,1} = 4.0$ Hz.

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_7$ (313.3) Ber. C 46.01 H 4.83 N 13.41 Gef. C 45.69 H 4.43 N 13.29

Hydrazinolyse von 4: 430 mg (3.0 mmol) **4** werden in einer x -molaren wäbr. Hydrazin-Lösung, entsprechend y mmol N_2H_4 , mehrere Stunden unter N_2 gekocht. Nach scharfem Einengen (10^{-2} Torr) wird die Zusammensetzung der festen Rohprodukte $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch bestimmt (D_2O , 250 MHz, proz. Anteile am Gesamtintegral).

Tab. 2. Proz. Zusammensetzung der Hydrazinolyse von **4**

Ver-such	x [mol/l]	y [mmol]	Rkt.-Zeit (h)	4	7f	9f	10
a	8.0	70	5	–	4	85	9
b	0.45	4.5	10	–	1	25	70
c	0.06	3.5	24	20	–	2	70

(1 α ,2 α ,3 α ,4 β ,5 α ,6 β)-4,6-Dihydrazino-1,2,3,5-cyclohexantetrol (4,6-Didesoxy-4,6-dihydrazino-myo-inosit) (**7f**) und (1 α ,2 α ,3 β ,4 α ,5 α ,6 β)-3,6-Dihydrazino-1,2,4,5-cyclohexantetrol (3,6-Didesoxy-3,6-dihydrazino-muco-inosit) (**9f**): Das feste Rohprodukt aus Versuch a wird durch kurzes Aufkochen mit Methanol/Wasser (10:1) von **7f** und **10** befreit. 480 mg (77%) **9f** verbleiben als farbloses, laut DC und ¹H-NMR einheitliches Pulver; Schmp. 197–200°C (Zers. beginnt ab 190°C).

7f: ¹H-NMR (D₂O): δ = 4.02 (t, 2-H), 3.57 (dd, 1-, 3-H), 3.46 (t, 5-H), 2.85 (t, 4-, 6-H); $J_{1,2}$ = $J_{2,3}$ = 3.0, $J_{1,6}$ = $J_{3,4}$ = $J_{4,5}$ = $J_{5,6}$ = 10.0 Hz.

9f: IR (KBr): 3405, 3305, 3205, 2940, 2880, 2850, 1610, 1470, 1410, 1310, 1170, 1030, 850, 680, 535 cm⁻¹. – ¹H-NMR (D₂O): δ = 3.88 (d, 1-, 2-, 4-, 5-H), 3.16 (t, 3-, 6-H); J = 5.5 Hz.

C₆H₁₆N₄O₄ (208.2) Ber. C 34.61 H 7.75 N 26.91 Gef. C 34.07 H 8.02 N 26.44

Bis(4-nitrophenyl)hydrazon von **9f**: 104 mg (0.50 mmol) **9f** werden in 10 ml Methanol mit 600 mg (4.0 mmol) 4-Nitrobenzaldehyd 1 h unter Rückfluß erhitzt. **9f** geht langsam in Lösung, nach ca. 30 min fällt das Bisphenylhydrazon aus: 210 mg (88%) gelboranges Pulver, Schmp. 225–227°C. – IR (KBr): 3400, 3305, 2930, 1595, 1560, 1510, 1340, 1170, 1095, 845, 750, 690 cm⁻¹.

C₂₀H₂₂N₆O₈ (474.4) Ber. C 50.63 H 4.67 N 17.71 Gef. C 50.24 H 4.46 N 17.47

(1 α ,2 α ,3 β ,4 α ,5 α ,6 β)-3,6-Bis(acetylamino)-1,2,4,5-cyclohexantetrol-tetraacetat (1,2,4,5-Tetra-O-acetyl-3,6-bis(acetylamino)-3,6-didesoxy-muco-inosit) (**9h**): Die Lösung von 210 mg (1.0 mmol) **9f** in 100 ml Wasser wird mit Eisessig auf pH ca. 5 gebracht und 15 h bei 50°C und 50 bar H₂ über 200 mg Pd/C (10%) hydriert. Nach Filtrieren und Eingengen zur Trockne wird acetyliert (4 ml Pyridin/Acetanhydrid (1:1), 24 h, 20°C) und über eine kurze Kieselgelsäule (10 g) filtriert (Chloroform/Methanol 10:1): 390 mg (91%), farblose Kristalle; Schmp. 135–137°C. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.56 (br. s, 2 NH), 5.33 (d, 1-, 2-, 4-, 5-H), 4.60 (br. q, 3-, 6-H), 2.09 (s, 4 OAc), 1.97 (s, 2 NAc); $J_{1,6}$ = $J_{2,3}$ = $J_{3,4}$ = $J_{5,6}$ = 5.5, $J_{3,NH}$ = $J_{6,NH}$ = 7.5 Hz¹³).

(1 α ,2 α ,3 α ,4 α ,5 α ,8 α)-6,7-Diazabicyclo[3.2.1]octan-2,3,4,8-tetrol (4,6-Didesoxy-4,6-hydrazo-myo-inosit) (**10**): Beim Anreiben des öligen Rohproduktes aus Versuch c mit Methanol kristallisieren 370 mg (70%) **10**, Schmp. 189°C. – ¹H-NMR (D₂O): δ = 4.41 (t, 8-H), 4.10 (t, 2-, 4-H), 4.03 (t, 3-H), 3.57 (t, 1-, 5-H); $J_{1,2}$ = $J_{4,5}$ = 5.0, $J_{2,3}$ = $J_{3,4}$ = 5.0, $J_{1,8}$ = $J_{5,8}$ = 4.5 Hz¹⁵).

(1 α ,2 α ,3 α ,4 β ,5 α ,6 β)-4,6-Bis(acetylamino)-1,2,3,5-cyclohexantetrol-tetraacetat (1,2,3,5-Tetra-O-acetyl-4,6-bis(acetylamino)-4,6-didesoxy-myo-inosit) (**7h**): 880 mg (5.0 mmol) **10** werden in 10 ml Wasser über Raney-Ni (ca. 1 g Legierung) hydriert (20°C, 10 bar H₂, 5 h). Man filtriert, engt zur Trockne ein und beläßt den laut ¹H-NMR (360 MHz) und DC einheitlichen Rückstand 24 h bei 20°C in 5 ml Acetanhydrid/5 ml Pyridin: 1.98 (92%) farblose Kristalle, Schmp. 286°C (Methanol)¹³).

(1 α ,2 β ,3 α ,4 α ,5 β ,6 α)-3,6-Diiod-1,2,4,5-cyclohexantetrol (1,4-Didesoxy-1,4-diiod-muco-inosit) (**17b**): (Vgl. **9b**): Die Lösung von 430 mg (3.0 mmol) **5** und 2.0 g (12.0 mmol) Kaliumiodid in 5 ml Eisessig/Wasser (4:1) wird 3 d bei 20°C gerührt. Nach Einengen zur Trockne wird der laut ¹H-NMR-Spektrum (250 MHz) praktisch einheitliche organische Rückstand in 50 ml Wasser aufgenommen und 8mal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen und Einengen (ca. 5 ml) kristallisieren 1.05 g (87%) **17b**, Schmp. 188–192°C (Zers.). – IR (KBr): 3490, 3460, 3380, 2970, 2910, 1370, 1330, 1275, 1235, 1195, 1120, 1065, 1030, 800, 675, 535, 495 cm⁻¹. – ¹H-NMR (D₂O): δ = 4.47 (dd, 3-, 6-H), 4.18 (br. s, 2-, 5-H), 3.65 (br. s, 1-, 4-H); $J_{1,6}$ = $J_{3,4}$ = 4.0, $J_{4,5}$ = $J_{5,6}$ = 6.5 Hz.

C₆H₁₀I₂O₄ (400.0) Ber. C 18.02 H 2.52 Gef. C 18.16 H 2.35

(1 α ,2 β ,3 α ,4 α ,5 β ,6 α)-3,6-Diiod-1,2,4,5-cyclohexantetrol-tetraacetat (2,3,5,6-Tetra-O-acetyl-1,4-dideoxy-1,4-diiod-muco-inosit) (**17c**): Aus 400 mg (1.0 mmol) **17b** in 3 ml Pyridin/Acetanhydrid (1:1) (24 h, 20°C). Nach Filtrieren über eine kurze Kieselgelsäule (15 g, Cyclohexan/Ethylacetat 1:1) Ausb. 530 mg (94%), farblose Kristalle, Schmp. 114–115°C (Methanol). – IR (KBr): 2970, 2940, 1745, 1430, 1370, 1220, 1125, 1050, 1025 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.52 (t, 2-, 5-H), 4.78 (br. s, 1-, 4-H), 4.55 (dd, 3-, 6-H), 2.18 (s, 2 CH₃), 2.13 (s, 2 CH₃); $J_{1,2}$ = $J_{2,3}$ = $J_{4,5}$ = $J_{5,6}$ = 6.5, $J_{1,6}$ = $J_{3,4}$ = 4.0 Hz.

C₁₄H₁₈I₂O₈ (568.1) Ber. C 29.60 H 3.19 Gef. C 29.40 H 3.02

Umsetzung von **5** mit überschüssigem Natriumazid

(1 α ,2 β ,3 α ,4 α ,5 β ,6 α)-3,6-Diazido-1,2,4,5-cyclohexantetrol-tetraacetat (2,3,5,6-Tetra-O-acetyl-1,4-diazido-1,4-dideoxy-muco-inosit) (**17e**) und (1 α ,2 β ,3 α ,4 α ,5 β ,6 β)-4,6-Diazido-1,2,3,5-cyclohexantetrol-tetraacetat (2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1,5-dideoxy-chiro-inosit) (**18e**): Wie bei **7e/9e** aus 720 mg (5.0 mmol) **5** und 1.62 g (25.0 mmol) NaN₃ mit 4.0 g (25.0 mmol) ZnSO₄ in 20 h (Totalumsatz) bei 75°C: 950 mg farbloses Öl (laut DC zwei Komponenten). Dieses wird nach Acetylierung chromatographiert (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 2:1). Man eluiert zuerst 225 mg (11%) **18e**, dann 1.33 g (67%) **17e**.

17e: Schmp. 109–110°C. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.44 (t, 2-, 5-H), 5.20 (dd, 1-, 4-H), 3.97 (dd, 3-, 6-H), 2.14 (s, 4 CH₃); $J_{1,2}$ = $J_{2,3}$ = $J_{4,5}$ = $J_{5,6}$ = 6.5, $J_{1,6}$ = $J_{3,4}$ = 4.0 Hz¹³).

18e: Farblose Kristalle, Schmp. 95–96°C (Cyclohexan/Ether 1:4). – IR (KBr): 2965, 2920, 2110, 1765, 1755, 1430, 1370, 1245, 1220, 1065, 1040, 945, 760, 670, 600, 425 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.46 (t, 2-H), 5.33 (t, 1-H), 5.28 (t, 5-H), 5.26 (dd, 3-H), 4.14 (t, 4-H), 3.82 (dd, 6-H), 2.20 (s, CH₃), 2.11 (s, 2 CH₃), 2.05 (s, CH₃); $J_{1,2}$ = $J_{1,6}$ = $J_{2,3}$ = 10.0, $J_{3,4}$ = 3.5, $J_{4,5}$ = 4.0, $J_{5,6}$ = 3.0 Hz.

C₁₄H₁₈N₆O₈ (398.3) Ber. C 42.21 H 4.55 N 21.10 Gef. C 41.99 H 4.45 N 21.03

Umsetzung von **5** mit 1 Äquiv. Natriumazid

(1 α ,2 α ,3 β ,4 α ,5 α ,6 α)-4-Azido-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2,3,5-triol-triacetat (3,5,6-Tri-O-acetyl-1,2-anhydro-4-azido-4-desoxy-chiro-inosit) (**13e**), (1 α ,2 α ,3 β ,4 α ,5 β ,6 α)-5-Azido-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2,3,4-triol-triacetat (4,5,6-Tri-O-acetyl-1,2-anhydro-3-azido-3-desoxy-myo-inosit) (**14e**) und (1 α ,2 α ,3 β ,4 β ,5 α ,6 α)-4-Azido-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2,3,5-triol-triacetat (3,5,6-Tri-O-acetyl-1,2-anhydro-4-azido-4-desoxy-muco-inosit) (**15e**): Wie bei **17e/18e** aus 860 mg (6.0 mmol) **5** und 390 mg (6.0 mmol) NaN₃ mit 960 mg (6.0 mmol) ZnSO₄ (10 ml Wasser, 4.5 h bei 75°C): 950 mg farbloses Öl, das laut DC aus mindestens 6 Komponenten besteht. Chromatographisch (Kieselgel, Chloroform/Methanol 10:1) eluiert man nacheinander 570 mg (66%) **5/12** (ca. 15:1), 135 mg (12%) **13d–15d**, 180 mg (13%) **17d** und 25 mg (2%) **18d**. Das Gemisch aus **13d–15d** (135 mg) wird in 2 ml Pyridin/Acetanhydrid (1:1) (24 h, 20°C) verestert. Chromatographisch (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 4:1) eluiert man nacheinander 180 mg (81%) **13e**, 25 mg (12%) **15e** und 7 mg (3%) **14e**.

13e: Farblose Kristalle, Schmp. 65°C (Ether/Hexan 1:1). – IR (KBr): 2995, 2975, 2950, 2110, 1745, 1430, 1370, 1240, 1045, 930, 805, 600, 500, 435 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.71 (t, 5-H), 5.36 (dd, 3-H), 5.21 (d, 2-H), 3.70 (dd, 4-H), 3.39 (t, 6-H), 3.17 (d, 1-H), 2.20, 2.13, 2.12 (s, 3 CH₃); $J_{1,2}$ \approx 0, $J_{2,3}$ = 7.5, $J_{2,6}$ = 1.0, $J_{3,4}$ = 11.0, $J_{4,5}$ = $J_{5,6}$ = 3.0, $J_{6,1}$ = 3.0 Hz.

C₁₂H₁₅N₃O₇ (313.3) Ber. C 46.01 H 4.83 N 13.41 **13e**: Gef. C 45.77 H 4.79 N 13.38

15e: Gef. C 45.47 H 4.62 N 13.24

14e: Farbloses Öl. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 5.22 (t, 4-H), 5.17 (dd, 3-H), 5.11 (d, 2-H), 3.88 (dd, 5-H), 3.53 (ddd, 6-H), 3.20 (d, 1-H), 2.10, 2.08, 2.02 (s, 3 CH₃); $J_{1,2}$ \approx 0, $J_{2,3}$ = 7.5, $J_{2,6}$ = 0.8, $J_{3,4}$ = 10.5, $J_{4,5}$ = 9.0, $J_{5,6}$ = 1.5, $J_{6,1}$ = 3.5 Hz.

15e: Farblose Kristalle, Schmp. 93 °C (Cyclohexan/Ethylacetat 4: 1). – IR (KBr): 3010, 2995, 2970, 2125, 1755, 1435, 1375, 1220, 1080, 1040, 920, 895, 810, 680, 635, 600, 545, 505, 440 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.34$ (d, 5-H), 5.33 (dt, 2-H), 5.16 (dd, 3-H), 3.78 (dd, 4-H), 3.21 (s, 1-, 6-H), 2.20, 2.16, 2.12 (s, 3 CH_3); $J_{1,2} = 1.0$, $J_{2,3} = 5.0$, $J_{2,6} = 1.0$, $J_{3,4} = 3.0$, $J_{4,5} = 7.0$ Hz.

Hydrazinolyse von 5: 430 mg (3.0 mmol) **5** werden in einer an Hydrazin (einschließlich Salz) x -molaren wäßr. Lösung (aus gleichen Gewichtsteilen 80proz. Hydrazin/Hydrazinsulfat und entsprechender Verdünnung, pH ca. 8.5) mit y mmol N_2H_4 mehrere Stunden unter N_2 gekocht. Nach scharfem Einengen (10^{-2} Torr) wird die Zusammensetzung der öligen Rohprodukte (diese enthalten unterschiedliche Mengen an Hydrazin/Hydrazinsulfaten) $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch bestimmt (D_2O , 250 MHz, proz. Anteile am Gesamtintegral). Die angegebenen ^1H -Daten sind die aus Versuch b (bzw. c, d); die Signale sind im Spektrum von Versuch a durchweg tieffeldverschoben.

Tab. 3. Proz. Zusammensetzung der Hydrazinolyse von **5**

Ver-such	x [mol/l]	y [mmol]	Rkt.-Zeit (h)	5	18f	20a
a	10.0	30.0	1	–	6	78
b	2.0	30.0	2	–	18	62
c	2.0	12.0	3	–	13	50
d	1.0	6.0	5	10	2–4	25–30

(1 α ,2 β ,3 α ,4 α ,5 β ,6 β)-4,6-Dihydrazino-1,2,3,5-cyclohexantetrol (1,5-Didesoxy-1,5-dihydrazino-chiro-inosit) (**18f**): $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\delta = 4.44$ (t, 5-H), 3.98 (dd, 3-H), 3.70 (t, 2-H), 3.61 (t, 1-H), 3.47 (t, 4-H), 3.12 (dd, 6-H); $J_{1,2} = 9.5$, $J_{1,6} = 10.0$, $J_{2,3} = 9.5$, $J_{3,4} = 4.5$, $J_{4,5} = 3.5$, $J_{5,6} = 3.0$ Hz.

(1 α ,2 α ,3 β ,4 α ,5 α ,8 β)-6,7-Diazabicyclo[3.2.1]octan-2,3,4,8-tetrol (1,3-Didesoxy-1,3-hydrazo-myoinosit) (**20a**): $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\delta = 4.74$ (s, 8-H), 3.84 (t, 2-, 4-H), 3.60 (t, 3-H), 3.48 (d, 1-, 5-H); $J_{1,2} = J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} = 3.0$, $J_{5,8} = J_{8,1} \leq 0.5$ Hz.

Zur Isolierung von **20a** wird das Rohprodukt von Versuch a (fünffacher Ansatz) über einen Ionenaustauscher (Amberlit IRA-400) filtriert. Nach Einengen und Kristallisation (Methanol): 2.00–2.06 g (75–78%), Schmp. 186 °C²¹).

(1 α ,2 β ,3 α ,4 β ,5 β ,6 β)-4,6-Bis(acetylamino)-1,2,3,5-cyclohexantetrol-tetraacetat (2,4,5,6-Tetra-O-acetyl-1,3-bis(acetylamino)-1,3-didesoxy-myoinosit, Hexaacetyl-2-epistreptamin) (**16h**): 880 mg (5.0 mmol) **20a** werden wie **10** hydriert und acetyliert: 2.01 g (94%) farblose Kristalle, Schmp. 285 °C. – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 1:1): $\delta = 5.42$ (t, 5-H), 5.31 (t, 2-H), 5.21 (t, 1-, 3-H), 4.43 (dd, 4-, 6-H), 2.26 (s, OAc), 2.04 (s, 2 OAc), 2.02 (s, OAc), 1.89 (s, 2 NAc); $J_{1,2} = J_{2,3} = 9.0$, $J_{1,6} = J_{3,4} = 10.5$, $J_{4,5} = J_{5,6} = 2.5$ Hz.

(1 α ,2 β ,3 α ,4 β ,5 β ,6 β)-4,6-Bis(acetylmethylamino)-1,2,3,5-cyclohexantetrol-tetraacetat (2,4,5,6-Tetra-O-acetyl-1,3-bis(acetylmethylamino)-1,3-didesoxy-myoinosit, Hexaacetyl-actinamin) (**16k**): 290 mg (2.0 mmol) **5**, 2.63 g (20.0 mmol) N,N' -Dimethylhydrazin-dihydrochlorid und 1.68 g (30.0 mmol) KOH werden in 4 ml Wasser 1 h unter N_2 gekocht. Nach Einengen und scharfem Trocknen i. Vak. wird der feste Rückstand $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch analysiert: laut Integration liegen mindestens 85% **20b** vor: $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\delta = 4.51$ (s, 8-H), 3.82 (d, 2-, 4-H), 3.43 (t, 3-H), 3.13 (s, 1-, 5-H), 2.60 (s, 2 CH_3); $J_{2,3} = J_{3,4} = 6.0$ Hz²¹). Nach Zugabe von 100 ml Wasser und Ansäuern mit Eisessig (pH ca. 5) wird über 500 mg Pd/C (10%) hydriert (50 °C, 20 h, 50 bar H_2). Man filtriert, engt ein und acetyliert (20 ml Pyridin/Acetanhydrid (1:1), 24 h, 20 °C).

Nach Filtrieren über eine kurze Kieselgelsäule (30 g, Chloroform/Methanol 25:1) Ausb. 750 mg (81%) **16k**; aus $\text{CHCl}_3/\text{Ether}$ (1:3) farblose Kristalle, Schmp. 208–210 °C²¹).

(1 α ,2 β ,3 α ,4 α ,5 β ,6 β)-4,6-Bis(acetylamino)-1,2,3,5-cyclohexantetrol-tetraacetat (2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1,5-bis(acetylamino)-1,5-didesoxy-chiro-inositol) (**18h**): Das Rohprodukt von Versuch a wird in 100 ml Wasser aufgenommen, die Lösung mit Eisessig angesäuert (pH ca. 5) und 15 h bei 50 °C und 50 bar H_2 über 300 mg Pd/C (10%) hydriert. Mit $\text{Ba}(\text{OH})_2$ -Lösung wird sulfatfrei gemacht, BaSO_4 abgesaugt, das Filtrat zur Trockne eingeeengt und der Rückstand in 50 ml Pyridin/Acetanhydrid (1:1) mit 0.5 g 4-(Dimethylamino)pyridin unter Rühren 24 h bei Raumtemp. acetyliert. Nach Abziehen der flüchtigen Bestandteile wird der Rückstand chromatographiert (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 25:1). Man eluiert zuerst 30 mg (2%) **18h**, dann 850 mg (66%) **16h**. **18h** kristallisiert aus $\text{CHCl}_3/\text{Ether}$ (1:4) als nicht ganz einheitliches Material, Schmp. 160–165 °C (Lit.²²) 180 °C). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 5.47 (t, 1-H), 5.28–5.15 (m, 2-, 3-H), 5.10 (t, 5-H), 4.66 (t, 4-H), 4.58 (dd, 6-H); $J_{1,2}$ = 9.5, $J_{3,4}$ = 4.5, $J_{4,5}$ = 3.5, $J_{5,6}$ = 3.0, $J_{6,1}$ = 11.0 Hz.

(1 α ,2 β ,3 α ,4 β ,5 α ,6 β)-4,6-Diidod-1,2,3,5-cyclohexantetrol (1,3-Didesoxy-1,3-diiod-scylo-inositol) (**25b**) und (1 α ,2 α ,3 β ,4 α ,5 β ,6 β)-3,6-Diidod-1,2,4,5-cyclohexantetrol (1,4-Didesoxy-1,4-diiod-chiro-inositol) (**26b**): (Vgl. **9b/17b**): Die Lösung von 430 mg (3.0 mmol) **6** und 2.0 g (12.0 mmol) Kaliumiodid in 5 ml Eisessig/Wasser (4:1) wird 3 d bei 20 °C gerührt. Nach Einengen zur Trockne wird in 50 ml Wasser aufgenommen und 8mal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen und Einengen wird aus Chloroform/Methanol (5:1) kristallisiert; 890 mg (74%) **26b**. Bei der chromatographischen Trennung (Kieselgel, Chloroform/Methanol 10:1) der Mutterlauge erhält man zuerst 25 mg (2%) **26b** und darauf 6 mg (0.5%) **25b** als farbloses Öl.

25b: $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ = 4.04 (t, 5-H), 3.94 (t, 4-, 6-H), 3.68 (t, 1-, 3-H), 3.29 (t, 2-H); $J_{1,2}$ = $J_{2,3}$ = 9.5, $J_{1,6}$ = $J_{3,4}$ = $J_{4,5}$ = $J_{5,6}$ = 10.0 Hz.

26b: Farblose Kristalle, Schmp. 205–210 °C (Zers.). – IR (KBr): 3500, 3440, 3380, 2900, 1405, 1350, 1330, 1280, 1245, 1140, 1075, 1040, 930, 765, 625 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ = 4.60 (dd, 2-H), 4.50 (t, 6-H), 4.26 (t, 1-H), 4.16 (t, 3-H), 3.91 (t, 4-H), 3.14 (dd, 5-H); $J_{1,2}$ = 3.0, $J_{2,3}$ = 11.0, $J_{3,4}$ = 11.0, $J_{4,5}$ = 9.0, $J_{5,6}$ = 4.0, $J_{1,6}$ = 3.5 Hz. – $^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O): δ = 77.4 (C-4, J = 146 Hz), 75.0 (C-1, J = 153 Hz), 72.9 (C-2, J = 145 Hz), 68.8 (C-5, J = 144 Hz), 40.0 (C-3, J = 147 Hz), 35.3 (C-6, J = 158 Hz).

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{I}_2\text{O}_4$ (400.0) Ber. C 18.02 H 2.52 Gef. C 18.03 H 2.19

(1 α ,2 β ,3 α ,4 β ,5 α ,6 β)-4,6-Diidod-1,2,3,5-cyclohexantetrol-tetraacetat (2,4,5,6-Tetra-O-acetyl-1,3-didesoxy-1,3-diiod-scylo-inositol) (**25c**): Aus 6 mg (0.015 mmol) **25b** in 0.5 ml Pyridin/Acetanhydrid (1:1), 24 h, 20 °C. Nach Filtrieren über eine kurze Kieselgelsäule (1 g, Cyclohexan/Ethylacetat 2:1) Ausb. 8 mg (94%), farblose Kristalle, Schmp. 257 °C (Methanol). – IR (KBr): 2930, 2855, 1760, 1435, 1380, 1250, 1225, 1030, 915, 755, 595, 460, 440 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 5.48 (br. t, 5-H), 5.37 (dd, 1-, 3-H), 5.00 (t, 2-H), 4.02 (t, 4-, 6-H); $J_{1,2}$ = $J_{2,3}$ = 9.5, $J_{1,6}$ = $J_{3,4}$ = $J_{4,5}$ = $J_{5,6}$ = 11.0 Hz.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{I}_2\text{O}_8$ (568.1) Ber. C 29.60 H 3.19 **25c**: Gef. C 29.54 H 3.09

26c: Gef. C 29.59 H 3.17

(1 α ,2 α ,3 β ,4 α ,5 β ,6 β)-3,6-Diidod-1,2,4,5-cyclohexantetrol-tetraacetat (2,3,5,6-Tetra-O-acetyl-1,4-didesoxy-1,4-diiod-chiro-inositol) (**26c**): Aus 400 mg (1.0 mmol) **26b** in 3 ml Pyridin/Acetanhydrid (1:1), 24 h, 20 °C. Nach Filtrieren über eine kurze Kieselgelsäule (10 g, Cyclohexan/Ethylacetat 1:1) 540 mg (95%) farblose Kristalle, Schmp. 134 °C (Methanol). – IR (KBr): 3030, 2975, 2960, 2940, 1750, 1430, 1370, 1220, 1125, 1035, 925, 905, 765, 685, 595, 415 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$

(CDCl₃): δ = 5.89 (dd, 2-H), 5.66 (dd, 4-H), 5.47 (t, 1-H), 4.51 – 4.44 (m, 5-, 6-H), 4.26 (t, 3-H), 2.17, 2.13, 2.10, 2.09 (s, 4 CH₃); $J_{1,2}$ = 2.5, $J_{2,3}$ = 11.0, $J_{3,4}$ = 11.0, $J_{4,5}$ = 9.0, $J_{1,6}$ = 3.5 Hz.

Umsetzung von 6 mit überschüssigem Natriumazid

(1 α ,2 β ,3 α ,4 β ,5 α ,6 β)-4,6-Diazido-1,2,3,5-cyclohexantetrol-tetraacetat (2,4,5,6-Tetra-O-acetyl-1,3-diazido-1,3-didesoxy-scylo-inosit) (**25e**), (1 α ,2 α ,3 β ,4 α ,5 β ,6 β)-3,6-Diazido-1,2,4,5-cyclohexantetrol-tetraacetat (2,3,5,6-Tetra-O-acetyl-1,4-diazido-1,4-didesoxy-chiro-inosit) (**26e**) und (1 α ,2 α ,3 α ,4 β ,5 β ,6 β)-4,6-Diazido-1,2,3,5-cyclohexantetrol-tetraacetat (2,4,5,6-Tetra-O-acetyl-1,3-diazido-1,3-didesoxy-neo-inosit) (**27e**): (Vgl. Umsetzung mit 4/5): 1.44 g (10.0 mmol) **6**, 3.25 g (50.0 mmol) NaN₃ und 8.05 g (50.0 mmol) ZnSO₄ werden in 30 ml Wasser 20 h auf 75 °C erhitzt: 1.95 g farbloses Öl. Man erkennt (DC, ¹H-NMR) 3 Produkte, die säulenchromatographisch (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat/Methanol 5:5:1) getrennt werden. Man eluiert nacheinander 1.76 g (77%) **26d**, 25 mg (1%) **27d** und 60 mg (2.5%) **25d**. Die 3 Fraktionen werden in Pyridin/Acetanhydrid (1:1) (20 h, Raumtemp.) peracetyliert. Die nach Abziehen der flüchtigen Bestandteile zurückbleibenden farblosen Öle werden über eine kurze Kieselgelsäule (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1) filtriert, die Rückstände jeweils aus Cyclohexan/Ethylacetat (2:1) umkristallisiert.

25e: 95 mg (91%) farblose Kristalle, Schmp. 171–172 °C. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.21 – 5.04 (m, 1-, 2-, 3-H), 5.00 (t, 5-H), 3.65 (dd, 4-, 6-H), 2.21 (s, CH₃), 2.10 (s, 2 CH₃), 2.02 (s, CH₃); $J_{1,6}$ = $J_{3,4}$ = 9.0, $J_{4,5}$ = $J_{5,6}$ = 10.5 Hz²¹).

26e: 2.95 g (96%) farblose Kristalle, Schmp. 111 – 112 °C. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.38 (dd, 1-H), 5.35 (t, 4-H), 5.28 (dd, 5-H), 5.07 (dd, 2-H), 4.09 (dd, 6-H), 3.87 (dd, 3-H), 2.20, 2.16, 2.14, 2.08 (s, 4 CH₃); $J_{1,2}$ = 3.0, $J_{1,6}$ = 4.0, $J_{2,3}$ = 10.5, $J_{3,4}$ = 9.5, $J_{4,5}$ = 9.5, $J_{5,6}$ = 3.5 Hz¹⁵).

27e: 40 mg (92%) farblose Nadeln, Schmp. 165–167 °C (sublimiert ab ca. 160 °C). – IR (KBr): 2980, 2930, 2900, 2105, 1760, 1370, 1290, 1270, 1240, 1215, 1110, 1035, 945, 710, 460 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.71 (t, 5-H), 5.68 (t, 2-H), 5.23 (dd, 1-, 3-H), 3.92 (dd, 4-, 6-H), 2.20, 2.19 (s, CH₃), 2.08 (s, 2 CH₃); $J_{1,2}$ = $J_{2,3}$ = 3.0, $J_{1,6}$ = $J_{3,4}$ = 11.0, $J_{4,5}$ = $J_{5,6}$ = 3.0 Hz.

C₁₄H₁₈N₆O₈ (398.3) Ber. C 42.21 H 4.55 N 21.10 Gef. C 42.03 H 4.50 N 21.05

Umsetzung von 6 mit 1 Äquiv. Natriumazid

(1 α ,2 α ,3 β ,4 α ,5 β ,6 α)-4-Azido-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2,3,5-triol-triacetat (3,5,6-Tri-O-acetyl-1,2-anhydro-4-azido-4-desoxy-myo-inosit) (**23e**) und (1 α ,2 β ,3 β ,4 α ,5 α ,6 α)-4-Azido-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2,3,5-triol-triacetat (3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-anhydro-5-azido-5-desoxy-allo-inosit) (**24e**): Wie bei **25e**–**27e** aus 430 mg (3.0 mmol) **6**, 195 mg (3.0 mmol) NaN₃ und 480 mg (3.0 mmol) ZnSO₄ in 5 ml Wasser, 1.5 h auf 75 °C erhitzt: 450 mg farbloses Öl, das laut DC aus mindestens 3 Komponenten besteht. Chromatographisch (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat/Methanol 5:5:1) eluiert man nacheinander 90 mg (14%) **26d**, 110 mg (20%) **23d/24d** (3:1) und 260 mg (60%) **6**. Das Gemisch **23d/24d** wird in Pyridin/Acetanhydrid (1:1) (Raumtemp., 20 h) peracetyliert. Nach Abziehen der flüchtigen Bestandteile i. Vak. und Filtrieren über eine kurze Kieselgelsäule (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1) Ausb. 175 mg (95%) **23e/24e** (ca. 3:1, ¹H-NMR). Chromatographisch ließ sich das Gemisch **23e/24e** nicht trennen. Bei der fraktionierenden Kristallisation aus Cyclohexan/Ethylacetat (2:1) kristallisiert zuerst **23e**, dann **24e** in farblosen Nadeln.

23e: Schmp. 122 – 124 °C. – IR (KBr): 2955, 2120, 1760, 1745, 1435, 1370, 1220, 1030, 955, 915, 850, 805, 730, 495, 465 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.20 (dd, 5-H), 5.14 (dd, 2-H), 5.01

(dd, 3-H), 3.72 (dd, 4-H), 3.53 (ddd, 6-H), 3.21 (d, 1-H), 2.21, 2.12, 2.10 (s, 3 CH₃); $J_{1,6} = 3.8$, $J_{2,3} = 8.0$, $J_{2,6} = 0.8$, $J_{3,4} = 11.0$, $J_{4,5} = 9.5$, $J_{5,6} = 1.5$ Hz.

C₁₂H₁₅N₃O₇ (313.3) Ber. C 46.01 H 4.83 N 13.41 **23e**: Gef. C 45.84 H 4.70 N 13.43

24e: Gef. C 45.62 H 4.82 N 13.16

24e: Schmp. 139°C. – IR (KBr): 2995, 2955, 2125, 1750, 1435, 1375, 1225, 1100, 1030, 835, 605, 500, 440 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.66 (ddd, 5-H), 5.55 (dd, 2-H), 5.20 (dd, 3-H), 3.98 (dd, 4-H), 3.48 (ddd, 1-H), 3.35 (dd, 6-H), 2.18, 2.16, 2.11 (s, 3 CH₃); $J_{1,2} = 4.5$, $J_{1,5} = 0.8$, $J_{1,6} = 3.5$, $J_{2,3} = 5.5$, $J_{3,4} = 10.5$, $J_{4,5} = 3.5$, $J_{5,6} = 2.0$ Hz.

Hydrazinolyse von 6: 430 mg (3.0 mmol) **6** werden in einer an Hydrazin (einschließlich Salz) x-molaren wäbr. Lösung (aus gleichen Gewichtsteilen 80proz. Hydrazin/Hydrazinsulfat und entsprechender Verdünnung, pH ca. 8.5) mit y mmol N₂H₄ mehrere Stunden unter N₂ gekocht. Nach scharfem Einengen (10⁻² Torr) wird die Zusammensetzung der öligen Rohprodukte (diese enthalten unterschiedliche Mengen an Hydrazin/Hydrazinsulfaten) ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt (D₂O, 250 MHz, proz. Anteile am Gesamtintegral). Die angegebenen ¹H-Daten stammen aus den Versuchen a (**26f**, **30**) und c (**28**). Die δ-Werte für **26f/30** sind in den Spektren der Versuche b–d deutlich (0.1–0.5 ppm) hochfeldverschoben.

Tab. 4. Proz. Zusammensetzung der Hydrazinolyse von **6**

Ver-such	x[mol/l]	y[mmol]	Rkt.-Zeit (h)	6	26f	28	30
a	12.0	60.0	3	–	65	–	13
b	2.0	15.0	5	–	45	–	6–8
c	1.0	4.5	8	5	10–13	20–25	5–8
d	0.2	9.0	8	20	–	30–35	10–12

26f, **28** und **30** wurden ohne Trennung in den ¹H-NMR-Hochfeldspektren geeigneter Gemische (a bzw. c) identifiziert:

26f: ¹H-NMR (D₂O): δ = 4.25 (t, 1-H), 4.06 (dd, 5-H), 4.00 (dd, 2-H), 3.79 (t, 4-H), 3.48 (t, 6-H), 3.19 (t, 3-H); $J_{1,2} = 3.5$, $J_{1,6} = 3.5$, $J_{2,3} = 10.5$, $J_{3,4} = 10.0$, $J_{4,5} = 10.0$, $J_{5,6} = 4.0$ Hz.

28: ¹H-NMR (D₂O): δ = 4.42 (t, 8-H), 4.18 (t, 3-H), 3.60 (d, 2-, 4-H), 3.27 (d, 1-, 5-H); $J_{1,8} = J_{5,8} = 4.5$, $J_{2,3} = J_{3,4} = 7.0$ Hz¹⁵).

30: ¹H-NMR (D₂O): δ = 4.88 (s, 8-H), 4.10 (t, 2-, 4-H), 3.85 (t, 3-H), 3.65 (d, 1-, 5-H); $J_{1,2} = J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} = 5.0$ Hz¹⁵).

Die Charakterisierung der einzelnen Komponenten erfolgte nach Reduktion und Acetylierung: Die Rohprodukte der Versuche a und c werden in je 100 ml Wasser aufgenommen und nach Ansäuern mit Eisessig (pH ca. 5) 15 h bei 50°C und 50 bar H₂ über 300 mg Pd/C (10%) hydriert. Mit Ba(OH)₂-Lösung wird sulfatfrei gemacht, BaSO₄ abgesaugt, das Filtrat zur Trockne eingengt und der Rückstand in 50 ml (Versuch a) bzw. 10 ml (Versuch c) Pyridin/Acetanhydrid (1:1) mit 0.5 g bzw. 0.1 g 4-(Dimethylamino)pyridin unter Rühren 24 h bei Raumtemp. acetyliert. Nach Abziehen der flüchtigen Bestandteile wird der Rückstand chromatographisch getrennt (Kieselgel, Chloroform/Methanol 25:1). Man eluiert nacheinander **26h** (61(9)%), **25h** (5(21)%) und **27h** (9(6)%).

25h: Phasenumwandlung bei ca. 240°C. – ¹H-NMR (CDCl₃/CD₃OD 1:1): δ = 5.33–5.10 (m, 1-, 2-, 3-, 5-H), 4.25 (t, 4-, 6-H), 2.03 (s, 3 OAc), 2.00 (s, OAc), 1.89 (s, 2 NAc); $J_{1,6} = J_{3,4} = J_{4,5} = J_{5,6} = 10.0$ Hz²¹).

26h: Schmp. 123 – 126 °C (Aceton). – ¹H-NMR (CDCl₃/CD₃OD 1:1): δ = 5.34 – 5.25 (m, 1-, 4-, 5-H), 5.20 (dd, 2-H), 4.68 (t, 6-H), 4.43 (dd, 3-H), 2.20 (s, OAc), 2.06 (s, 2 OAc), 2.00 (s, OAc und NAc), 1.92 (s, NAc); $J_{1,2} = 3.0$, $J_{1,6} = 4.0$, $J_{2,3} = 11.0$, $J_{3,4} = 10.0$, $J_{5,6} = 4.0$ Hz¹⁵).

27h: Schmp. 290 – 292 °C. – ¹H-NMR (CDCl₃/CD₃OD 1:1): δ = 5.67 (t, 2-H), 5.52 (t, 5-H), 5.13 (dd, 1-, 3-H), 4.64 (dd, 4-, 6-H), 2.23 (s, 2 OAc), 2.03 (s, 2 OAc), 1.91 (s, 2 NAc); $J_{1,2} = J_{2,3} = 2.5$, $J_{1,6} = J_{3,4} = 11.5$, $J_{4,5} = J_{5,6} = 3.0$ Hz¹⁵).

- 1) R. Schwesinger und H. Prinzbach, *Angew. Chem.* **84**, 990 (1972); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **11**, 942 (1972); E. Vogel, H.-J. Altenbach und C.-D. Sommerfeld, *Angew. Chem.* **84**, 986 (1972); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **11**, 939 (1972).
- 2) R. Keller, R. Schwesinger, W. Fritsche, H.-W. Schneider, D. Hunkler und H. Prinzbach, *Chem. Ber.* **112**, 3347 (1979); vgl. S. Ogawa, S. Oki und T. Suami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **52**, 1095 (1979).
- 3) T. Suami, S. Ogawa, S. Naito und H. Sano, *J. Org. Chem.* **33**, 2831 (1968); M. L. Wolfrom, Y. Hung und D. Horton, ebenda **30**, 3394 (1965).
- 4) H. Prinzbach, R. Keller und R. Schwesinger, *Angew. Chem.* **87**, 626 (1975); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **14**, 632 (1975).
- 5) R. Schwesinger und H. Prinzbach, *Angew. Chem.* **87**, 625 (1975); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **14**, 630 (1975); R. Schwesinger, W. Fritsche und H. Prinzbach, *Chem. Ber.* **115**, 946 (1982).
- 6) L. Anderson, *The Cyclitols in The Carbohydrates* (Ed. W. Pigman und D. Horton), Vol. IA, Academic Press, N. Y. 1972; G. E. McCasland, *Adv. Carbohydr. Chem.* **20**, 11 (1965); B. Coxon, ebenda **27**, 7 (1972).
- 7) R. Keller, Dissertation, Univ. Freiburg i. Br. 1978.
- 8) J. Schubert, Dissertation, Univ. Freiburg i. Br., in Vorbereitung.
- 9) R. Kühlmeyer, R. Keller, R. Schwesinger, H. Fritz und H. Prinzbach, *Chem. Ber.*, in Vorbereitung.
- 10) B. J. Angyal und P. T. Gilham, *J. Chem. Soc.* **1957**, 3691.
- 11) A. Fürst und P. A. Plattner, *Congr. Pure Appl. Chem.* S. 405, N. Y. 1951.
- 12) Vgl. Kap. III (S. 541) in Lit.⁶⁾; R. J. Abraham und H. J. Bernstein, *Can. J. Chem.* **39**, 216 (1961).
- 13) T. Suami, F. W. Lichtenthaler und S. Ogawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **40**, 1488 (1967); T. Suami und S. Ogawa, ebenda **40**, 1925 (1967).
- 14) Ausschließliche 1,4-Diazidbildung wird von der Umsetzung des *cis*-1,4-Cyclohexadiendioxids (1,2:4,5-Diepoxy-cyclohexans) mit Natriumazid berichtet: F. Haviv und B. Belleau, *Can. J. Chem.* **56**, 2677 (1978); G. E. McCasland, A. K. M. Anisuzzman, S. R. Naik und L. J. Durham, *J. Org. Chem.* **37**, 1201 (1972).
- 15) T. Suami, S. Ogawa, H. Uchino und M. Uchino, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **46**, 3840 (1973).
- 16) Aus *cis*-1,4-Cyclohexadiendioxid und wasserfreiem Hydrazin/Ethanol oder Hydrazinhydrat (ca. 1,5facher Überschuß) wird das 1,3-Hydrazinaddukt mit 84,5% Ausbeute erhalten: G. Kavadias, S. Velkof und B. Belleau, *Can. J. Chem.* **56**, 404 (1978); vgl. R. Suami, S. Ogawa, H. Uchino und Y. Funaki, *J. Org. Chem.* **40**, 456 (1975).
- 17) J. E. Baldwin, J. Cutting, W. Dupont, L. Kruse, L. Silberman und R. C. Thomas, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 736.
- 18) E. J. Hedgley und H. G. Fletscher, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 3726 (1962); H. Paulsen und H. Höhne, *Chem. Ber.* **105**, 3445 (1972).
- 19) S. J. Angyal und C. D. Warren, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 2367; D. Mereier, A. Olesker, S. D. Gero und J. E. G. Barnett, *Carbohydr. Res.* **18**, 227 (1971).
- 20) P. F. Wiley, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 1514 (1962).
- 21) S. Ogawa, T. Abe, H. Sano, K. Kotera und T. Suami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **40**, 2405 (1967); T. Suami, S. Ogawa, S. Naite und H. Sano, *J. Org. Chem.* **33**, 2831 (1968); vgl. F. W. Lichtenthaler, H. Leinert und T. Suami, *Chem. Ber.* **100**, 2383 (1967); T. Suami, S. Ogawa und H. Sano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **43**, 1843 (1970).
- 22) M. Nakajima, A. Hasegawa und F. W. Lichtenthaler, *Liebigs Ann. Chem.* **669**, 75 (1963).
- 23) D. Danneels und M. Antennis, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 687.
- 24) T. Nara, M. Yamamoto, I. Kawamoto, T. Takayama, R. Okachi, S. Takasawa, T. Sato und S. Sato, *J. Antibiot.* **30**, 533 (1977); R. Okachi, S. Takesawa, T. Sato, S. Sato, M. Yamamoto,

- I. Kawamoto* und *T. Nara*, ebenda **30**, 541 (1977); *R. L. Giralami* und *J. M. Stamm*, ebenda **30**, 564 (1977).
- ²⁵⁾ *Y. Honda* und *T. Suami*, Bull. Chem. Soc. Jpn. **55**, 1156 (1982).
- ²⁶⁾ *R. Schwesinger*, *J. Schubert*, *B. Schwesinger* und *H. Prinzbach*, in Vorbereitung.
- ²⁷⁾ *H. Prinzbach*, *G. Kaupp*, *R. Fuchs*, *M. Joyeux*, *R. Kitzing* und *J. Markert*, Chem. Ber. **106**, 3824 (1973); *H. Prinzbach*, *H. Babsch*, *H. Fritz* und *P. Hug*, Tetrahedron Lett. **1977**, 1355.
- ²⁸⁾ *H. Prinzbach* und *H. Babsch*, Heterocycles **11**, 113 (1978).
- ²⁹⁾ *K. E. Espelie* und *L. Anderson*, Carbohydr. Res. **46**, 53 (1976); vgl. *P. B. Derran* und *T. Uye-horn*, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1976**, 469.
- ³⁰⁾ *L. J. Kricka* und *J. M. Vernon*, Adv. Heterocycl. Chem. **16**, 87 (1974).
- ³¹⁾ *E. J. Corey* und *P. B. Hopkins*, Tetrahedron Lett. **1982**, 1979.
- ³²⁾ *H. Fritz*, *J. Schubert*, *R. Kühlmeyer* und *H. Prinzbach*, in Vorbereitung.
- ³³⁾ *J. C. Carnahan jr.* und *W. D. Closson*, Tetrahedron Lett. **1972**, 3447, und dort zit. Lit.; *P. K. Freeman* und *L. L. Hutchinson*, J. Org. Chem. **45**, 1924 (1980).
- ³⁴⁾ Wir danken Herrn Dr. *M. Maas* für umfangreiche Kontrollexperimente.
- ³⁵⁾ *H.-J. Altenbach*, *B. Blech*, *J. A. Marco* und *E. Vogel*, Angew. Chem. **94**, 789 (1982); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **21**, 772 (1982).

[334/82]