

CHEMIE DES TRIOXA-TRIS- σ -HOMOBENZOLS
UMSETZUNG MIT NUCLEOPHILEN PARTNERN IN SAURER LÖSUNG

L. Knothe u. H. Prinzbach *

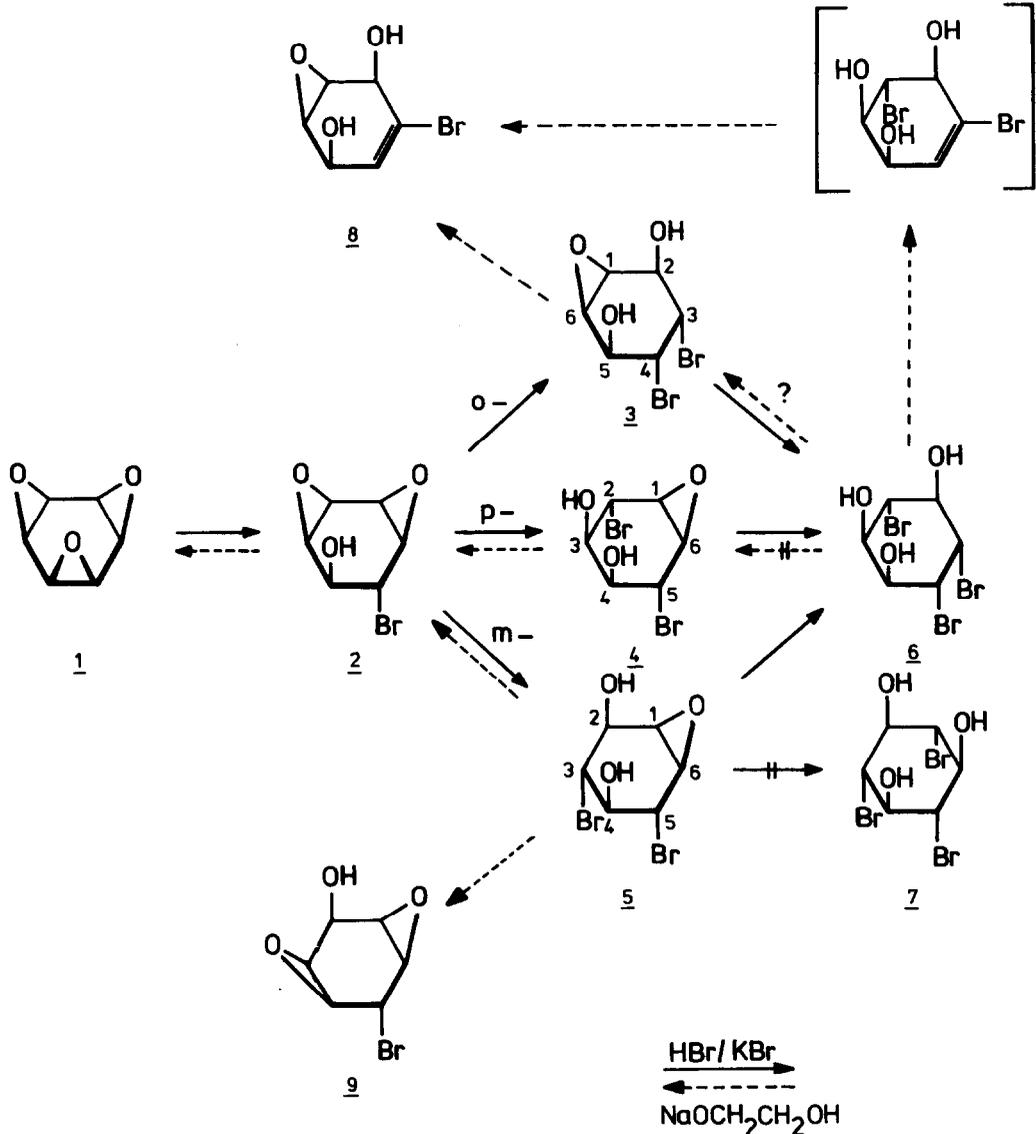
Chemisches Laboratorium der Universität 78 Freiburg, BRD

(Received in Germany 25 February 1975; received in UK for publication 11 March 1975)

Der Wert des cis-Trioxa-tris- σ -homobenzols 1 (cis-"Benzoltrioxid") ¹⁾ für die Darstellung von Inositderivaten ²⁾ sowie von anderen Tris- σ -homobenzol-Verbindungen ³⁾ beruht zu einem guten Teil auf der ausgeprägten Regioselektivität bei Substitutionsreaktionen in neutraler und alkalischer Lösung. So waren sowohl präparative als auch mechanistische Aspekte Anlass dafür, den Substitutionsverlauf in saurer Lösung in Gegenwart eines relativ schwachen Nucleophils zu untersuchen. An den verschiedenen Di- und Tribromiden als Modellsustanzen für Alternativwege zum cis-Trioxid 1 interessiert, haben wir für diese orientierende Versuche wässrige Bromwasserstoffsäure eingesetzt.

Das Trioxid 1 reagiert mit 10 proz. wässr. HBr-Lösung (1g, 50 ml, 20°C) nur sehr langsam, nach Zusatz von überschüss. KBr (4g) indes ausreichend rasch. Nach 72 Stdn. wird als Hauptprodukt das chiro-3,5,6-Tribrom-cyclohexan-1,2,4-triol 6 (farblose Kristalle, Fp. 186°C, 76%) isoliert; daneben fällt in geringer Ausbeute (~8%) das olefinische Monobromid 8 an (farblose Kristalle, Fp. 189-91°C). Aufschluss bezüglich der Zwischenstufen liefert ein nach 12 Stdn. Reaktionszeit chromatographisch (Kieselgel, CH₂Cl₂/Äther 2:1) aufgearbeiteter Reaktionsausatz: neben dem bekannten Monobromid 2 (7%) werden alle drei Dibromide, das o- (3) (Fp. 184°C; 34%), m- (5) (Fp. 142-144°C, 22%) und p-Isomer (4) (3%) ¹⁾ neben (6) (10%) und (8) (5%) gefunden. Eine vergleichbare Produktverteilung ergibt sich auch bei der Umsetzung des Monobromids 2 mit HBr/KBr (1g; 50 ml 5% HBr, 4g KBr, 2 Stdn.). In keinem Fall liess sich das symmetrische scyllo-2,4,6-Tribrom-cyclohexan-1,3,5-triol 7 nachweisen (Nachweisgrenze (¹H-NMR) \leq 3%). Dies stimmt mit dem Befund überein, dass das m-Dibromid 5 unter gleichen Bedingungen ausschließlich zu 6 reagiert.

Diese Regiospezifität der Öffnung 5 → 6, d.h. das Ausbleiben des symmetrischen Tribromids 7, entspricht durchaus unseren früheren Befunden in neutraler und alkalischer Lösung. Mit zahlreichen Oxa-, Aza- und Thianucleophilen ⁴⁾ waren jeweils einheitlich ⁵⁾ die unsymmetrischen chiro-Inosit-Derivate gebildet worden. Eine naheliegende und plau-



sible Erklärung geht davon aus, dass 6 aus einem sesselartigen Übergangszustand hervorgeht, während auf dem Weg zu 7 ein energetisch ungünstigerer wannenartiger Übergangszu-

stand durchlaufen werden müßte ⁶⁾. Die in den relativen Anteilen der Dibromide 3-5 angezeigte Begünstigung der o-Disubstitution passt sich in die bisherigen Ergebnisse ein, wenngleich die Selektivität weniger ausgeprägt scheint. Hier dürften ähnliche konformative Faktoren weniger ausschlaggebend sein (Halbsessel mit nur zwei e- bzw. a-Substituenten ⁷⁾); vor allem wegen des geringen Anteils an 4 sollten sterische und polare Wechselwirkungen im Anfangsstadium der Umsetzungen eine größere Rolle spielen.

Die Ausnahmestellung des p-Dibromids 4 für die Synthese von 1 wird durch das Verhalten der Di- und Tribromide 3, 5 und 6 gegenüber Basen belegt. Daß 4 bei der Einwirkung von Natriumglycolat (THF) über 2 ausschließlich das cis-Trioxid 1 liefert, hatten wir bereits früher gezeigt ¹⁾. Dieser Befund steht im Einklang damit, daß in 4 keine trans-diaxiale HBr-Eliminierung möglich ist. Demgegenüber ergibt das m-Isomere 5 (e,e,e,e-Vorzugskonformation, s. Tab.) neben 1 (63%) auch das Diepoxid 9 (farblose Kristalle, Fp. 182.5-183.5°C, 22%), während das o-Dibromid 3 (aa,e,e-Vorzugskonformation, s. Tab.) selektiv HBr-Eliminierung zu 8 (89%) eingeht. Mit der Eliminierung von HBr dürfte auch

Tab.: ¹H-NMR-Daten (τ , Hz) der Produkte 3, 5, 5a, 6, 8, 9, 10 und 11

| | <u>3</u> a) | <u>5</u> a) | <u>5a</u> b) | <u>6</u> a) | <u>8</u> c) | <u>9</u> a) | <u>10</u> d) | <u>11</u> b) |
|------------------|-------------|---------------|--------------|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|
| 1-H | 6.47 | 6.53 | 6.48 | 5.74 | 6.5-6.65 | 6.60 | 6.24 | } 6.2- |
| 2-H | 5.57 | } 5.6- 6.3 | 4.43 | 5.62 | 5.5-5.85 | 5.58 | 6.05 | |
| 3-H | } 5.67 | | 6.03 | 5.92 | — | 6.60 | 6.15 | |
| 4-H | | | 4.62 | 6.00 | 4.2 | 6.40 | 6.50 | 6.83 |
| 5-H | 5.57 | | 5.87 | 5.52 | 5.5-5.85 | 5.13 | 4.63 | 4.47 |
| 6-H | 6.47 | 6.37 | 6.30 | 5.39 | 6.5-6.65 | 6.40 | 5.30 | 4.81 |
| J _{1,2} | 2.7 | | 1.5 | 3.0 | | 2.5 | 4.2 | |
| J _{2,3} | 4.5 | | 9.4 | 9.9 | | 2.5 | 2.7 | |
| J _{3,4} | | | 10.7 | 9.9 | | 3.9 | 4.2 | 4 |
| J _{4,5} | 4.5 | | 8.3 | 9.9 | | 1.7 | 1.5 | 0 |
| J _{5,6} | 2.7 | 0 | 0 | 3.6 | | 1.7 | 8.5 | 10.0 |
| J _{6,1} | | 3.5 | 3.2 | 3.6 | | 3.9 | 1.5 | 1.5 |
| J _{1,5} | | | 0.7 | 0 | | 0 | 0 | |

a) in Aceton-d₆; b) in CDCl₃; c) in DMSO-d₆; d) in CF₃COOH

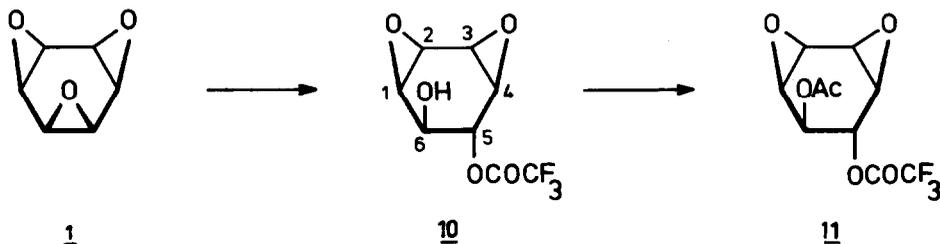
die Reaktion von 6 mit Natriumglycolat beginnen, die ebenfalls glatt und in guten Ausbeuten zu 8 (89%) führt. Weder Zwischen- noch Nebenprodukte ließen sich nachweisen. Die

neuen Verbindungen 3, 5 (Diacetat 5a; (Fp 152-154°C)), 6, 8 und 9 sind durch Elementaranalyse, Spektraldaten (270 MHz- ^1H -(Tab.), ^{13}C -NMR, MS) und gegenseitige Umwandlungen strukturell gesichert.

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

Literatur

- 1) R. Schwesinger u. H. Prinzbach, *Angew. Chem.* **84**, 990 (1972); E. Vogel, H.-J. Altenbach u. C.-D. Sommerfeld, *Angew. Chem.* **84**, 986 (1972).
- 2) H. Prinzbach u. H.-W. Schneider, *Tetrahedron Lett.*, in Vorbereitung.
- 3) a) Für cis-"Benzoltrimin" s.: R. Schwesinger u. H. Prinzbach, *Angew. Chem.* **85**, 1107 (1973);
b) für cis-"Benzoltrisulfid" s.: S. Kagabu u. H. Prinzbach, *Angew. Chem.*, im Druck.
- 4) R. Schwesinger, H. Fritz u. H. Prinzbach, *Angew. Chem.* **85**, 1110, 1111 (1973);
H. Prinzbach, C. Kaiser u. H. Fritz, *Angew. Chem.*, im Druck; R. Schwesinger u. H. Prinzbach, *Angew. Chem.*, im Druck.
- 5) Hiervon abweichendes Verhalten wurde beobachtet bei der Umsetzung von 1 mit Thioessigsäure, die zu einem Gemisch ($\sim 1:1$) von scyllo- u. chiro-Produkt führt^{3b}), sowie mit LiAlH_4 , bei der ausschließlich cis-1,3,5-Cyclohexantriol beobachtet wird²).
- 6) J.G. Buchanan u. H.Z. Sable in: "Selective Organic Transformations", Vol. 2, Wiley, New York 1972, S.1.
- 7) Für 2 konnten exakte Kopplungsparameter nicht bestimmt werden. Eine halbesselartige Konformation mit quasiäquatorialer Stellung der beiden Substituenten ist indes für das aus 1 mit Trifluoressigsäure gebildete Einfachöffnungsprodukt 10 wie auch für



dessen Acetylderivat 11 auf Grund der ^1H -Kopplungskonstanten (s. Tab.) wahrscheinlich; vgl. auch R.J. Abraham, H. Gottschalk, H. Paulsen u. W.A. Thomas, *J. Chem. Soc.* **1965**, 6268.