

- [103] P. Mentz, K. Pöncke, H.-U. Block, K.-E. Blass, Ch. Gießler, W. Förster in [22], S. 289.
 [104] H.-U. Block, W. Förster in [22], S. 311.
 [105] Ch. Gießler, U. Zehl, P. Mentz, K. Pöncke, W. Förster in [22], S. 313.
 [106] W. Rettowski, K.-E. Blass, W. Förster in [22], S. 337.
 [107] J. M. Sullivan, D. R. Patrick, *Prostaglandins* 22 (1981) 575.
 [108] R. Goldstone, K. Martin, R. Zipser, R. Horton, *Prostaglandins* 22 (1981) 587.
 [109] K. U. Weithmann, *Ric. Clin. Lab.* 11 (Supplement 1) (1981) 209.
 [110] G. A. Fitzgerald, A. R. Brash, P. Faladeau, I. A. Oates, *J. Clin. Invest.* 68 (1981) 1272.
 [111] I. A. Blair, S. E. Barrow, K. A. Waddell, P. J. Lewis, C. T. Dollery, *Prostaglandins* 23 (1982) 579.
 [112] a) V. Int. Conf. Prostaglandins, Florenz, 18.-21. Mai 1982, Fondazione Giovanni Lorenzini 1982; b) G. Galambos, V. Simonidesz, I. Ivanics, G. Kovács in [112a], S. 513.
 [113] T. Toru, K. Bannai, T. Tanaka, N. Okamura, A. Hazato, Y. Okamiya, T. Naruchi, S. Kurozumi in [112a], S. 519.

- [114] R. H. Bradbury, K. A. M. Walker, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 1335.
 [115] R. Noyori in B. M. Trost, C. R. Hutchinson: *Organic Synthesis Today and Tomorrow*, 3rd IUPAC Symp. Org. Synth., Pergamon, New York 1980, S. 284.
 [116] P. A. Aristoff, A. W. Harrison, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 2067.
 [117] R. Ceserani, M. Colombo, M. Grossoni, L. Zuliani, N. Mongelli in [112a], S. 511.
 [118] N. Mongelli, O. Magni, R. Ceserani, C. Gandolfi in [112a], S. 126.
 [119] A. J. Dixon, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 327.
 [120] U. Seipp, W. Vollenberg, G. Michel, B. Müller, Eur. Pat. 45 842 (Prior. 8. Aug. 80), Grünenthal GmbH.
 [121] R. F. Newton, A. H. Wadsworth, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1982, 823.
 [122] R. R. Gorman, *Fed. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 38 (1979) 83.
 [123] D. J. Levenson, C. E. Simmons, B. M. Brenner, *Am. J. Med.* 72 (1982) 354.
 [124] W. Creutzfeld, *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 77 (1982) 7.

ZUSCHRIFTEN

Autoren, die einen Beitrag in der Rubrik „Zuschriften“ veröffentlichen wollen, werden gebeten, sich bei der Abfassung ihres Manuskriptes an die Richtlinien zu halten, die am Anfang eines jeden Heftes nach dem Inhaltsverzeichnis wiedergegeben sind.

Addition von Alkyl-Radikalen an Alkine: Unterscheidung zwischen radikalischer und ionischer Nucleophilie**

Von Bernd Giese* und Stephen Lachhein

Bei Radikalen ist mindestens ein Orbital mit nur einem Elektron besetzt. Die Elektronenlücke wird in radikalischen Additionen an Alkene durch Bildung einer σ -Bindung aufgefüllt; trotzdem sind Alkyl-Radikale nucleophil. Diesen Widerspruch erklärt die Grenzorbital-Theorie, nach der die Wechselwirkung zwischen dem höchsten, einfach besetzten Orbital (SOMO) des Radikals und dem niedrigsten unbesetzten Orbital (LUMO) des Alkens für die Reaktionsgeschwindigkeit entscheidend ist^[1]. Auf dem Weg zum Übergangszustand verschiebt sich demnach Elektronendichte vom Radikal zum Alken. Erst nach Überschreiten des Übergangszustandes wird am angreifenden radikalischen C-Atom die Elektronenlücke aufgefüllt. Bei Nucleophilen mit freien Elektronenpaaren ist dagegen negative Ladung sowohl im Übergangszustand als auch im Produkt vom Nucleophil zum Alken verschoben. Dieser Unterschied wird in der Reaktivitätsabstufung von Alkenen und Alkinen bei radikalischen und ionischen^[2] nucleophilen Additionen sichtbar. Während Nucleophile mit freien Elektronenpaaren Alkine deutlich schneller als Al-

kene angreifen^[3], reagieren die Alkine der Tabelle 1 mit den nucleophilen Alkyl-Radikalen 3.0–5.2mal langsamer als entsprechend substituierte Alkene^[4]. Die Werte wurden mit der von uns entwickelten „Quecksilber-Methode“ erhalten^[1b].

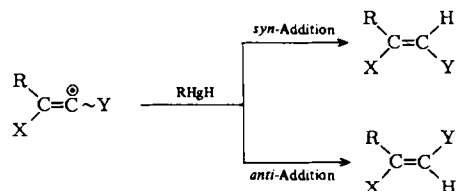
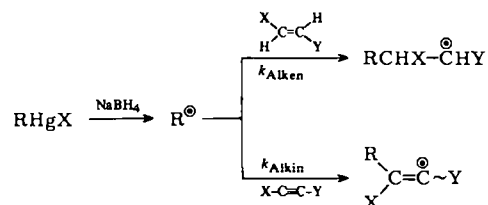


Tabelle 1. Substratselektivität ($k_{\text{Alken}}:k_{\text{Alkin}}$) und Stereoselektivität (*syn*:*anti*-Addition) von Alkyl-Radikalen R^\bullet bei 293 K sowie Gesamtausbeuten der Additionsreaktionen.

R	X	Y	$k_{\text{Alken}}:k_{\text{Alkin}}$	<i>syn</i> : <i>anti</i>	Ausb. [%]
<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	H	C ₆ H ₅	3.5	30 : 70	8
<i>t</i> -C ₄ H ₉	H	C ₆ H ₅	—	7 : 93	10
<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	H	CO ₂ CH ₃	—	69 : 31	10
<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	H	CO ₂ CH ₃	3.0	56 : 44	35
<i>t</i> -C ₄ H ₉	H	CO ₂ CH ₃	—	28 : 72	41
<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	—	64 : 36	21
<i>t</i> -C ₄ H ₉	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	5.2	42 : 58	54

Die geringere Additions geschwindigkeit von Alkyl-Radikalen an Alkine kann damit erklärt werden, daß das LUMO eines Alkins energetisch höher liegt als das LUMO eines Alkens^[5a]. Die Anwendbarkeit der Grenzorbital-Theorie deutet auf frühe Übergangszustände bei Additionen radikalischer Nucleophile hin. Im Gegensatz dazu reagieren nicht-radikalische Nucleophile rascher mit Alkinen als mit Alkenen^[3], weil späte Übergangszustände durchlaufen werden und die Umhybridisierung bei Reaktionen mit

* Prof. Dr. B. Giese, Dr. S. Lachhein
 Institut für Organische Chemie und Biochemie der
 Technischen Hochschule
 Petersenstraße 22, D-6100 Darmstadt

** Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

Alkinen energetisch günstiger ist als bei denen mit Alkenen^[5a].

Daneben zeigt sich, daß wie bei Alkenen^[5b] auch bei Alkinen die *anti*-Addition von Radikalen nur dann überwiegt, wenn R sehr sperrig ist. Dies läßt sich mit der unsymmetrischen Abschirmung der Vinyl-Radikale deuten. Je größer R ist, desto stärker wird die *syn*-Annäherung des H-Donors gehindert.

Eingegangen am 6. April,
in veränderter Fassung am 5. August 1982 [Z 4]

- [1] a) I. Fleming: *Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*, Verlag Chemie, Weinheim 1979; b) B. Giese, J. Meixner, *Angew. Chem.* 91 (1979) 167; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 154; c) F. Minisci, A. Citterio in G. H. Williams: *Advances in Free-Radical Chemistry*, Heyden, London 1980.
- [2] Die Begriffe „ionische nucleophile Addition“ sowie „ionische Nucleophile“ können auch bei Michael-Additionen von neutralen Molekülen verwendet werden, bei denen Zwitterionen als Zwischenstufen auftreten.
- [3] J. I. Dickstein, G. I. Miller in S. Patai: *Chemistry of the Carbon-Carbon Triple Bond*, Vol. 2, Wiley, New York 1978.
- [4] Vergleichende kinetische Untersuchungen der Additionen nucleophiler Alkyl-Radikale an Alkine wurden bisher nur mit Acetylen und höheren Alkinen durchgeführt: P. I. Abell in C. H. Bamford, C. F. H. Tripper: *Comprehensive Chemical Kinetics*, Vol. 18, Elsevier, Amsterdam 1976.
- [5] a) K. N. Houk in W. A. Pryor: *Frontiers of Free Radical Chemistry*, Academic Press, New York 1980; siehe auch K. N. Houk, R. W. Strozier, M. D. Rozeboom, S. Nagase, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 323; b) B. Giese, J. Meixner, *Tetrahedron Lett.* 1977, 2783.

Synthese von Herzglycosiden: Evatromonosid und sein Anomer**

Von Joachim Thiem* und Sabine Köpper

Professor Hans Paulsen zum 60. Geburtstag gewidmet

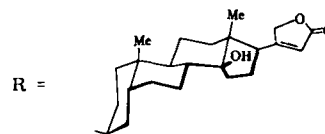
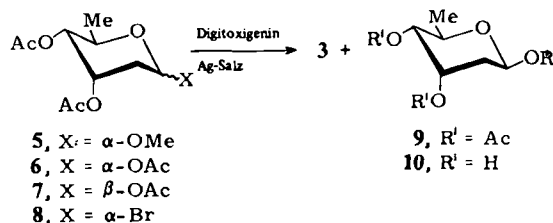
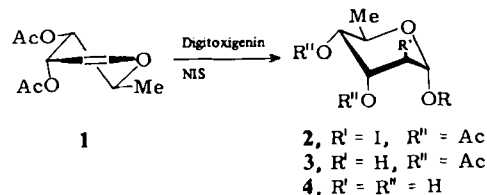
Die in der Therapie des insuffizienten Herzens angewendeten Herzglycoside werden nach wie vor aus Pflanzenextrakten gewonnen. Ihre Struktur als Oligosaccharid von Desoxyzuckern, vor allem der Digitoxose, das mit einem Steroidaglycon wie z. B. Digitoxigenin verknüpft ist, bereitet bei der Synthese mehr noch als bei „normalen“ Zuckern^[1] die Schwierigkeit der Gewinnung anomerer reiner Derivate. Wir beschreiben hier die Glycosidierungen neuer, reaktiver Derivate der Digitoxose mit Digitoxigenin.

Glycosidiert man D-Digitoxaldiacetat **1**^[2a] nach dem N-Iodsuccinimid-(NIS-)Verfahren^[2b] mit Digitoxigenin in Acetonitril, so wird nur das α -D-Glycosid **2**^[3a] erhalten; dieses kann reduktiv zu **3**^[3b] dehalogeniert und zum Digitoxigenin- α -D-digitoxosid **4**^[3c] entacetyliert werden.

Da nach dieser Methode das therapeutisch wirksamere β -D-Anomer nicht zu erhalten ist, wählten wir einen anderen Zugang. Die milde Acetolyse von Methyl- α -D-digitoxosid **5** führt zum chromatographisch trennbaren 1:1-Anomerengemisch (72%) aus 1,3,4-Tri-O-acetyl- α - und - β -D-digitoxose **6**^[3d] bzw. **7**^[3e]. Die Umsetzung dieses Gemischs mit Brom(trimethyl)silan^[4] unter extrem schonenden Bedingungen (Raumtemperatur, 7 min) führt mit quantitativer Ausbeute erstmals zum hochreaktiven 3,4-Di-O-acetyl- α -D-digitoxosylbromid **8**^[5], das bei längeren Reaktionszeiten überraschend zu 4-O-Acetyl-3-brom-2,3,6-tridesoxy- α -D-arabino-hexopyranosylbromid weiterreagiert.

[*] Prof. Dr. J. Thiem, S. Köpper
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität
Martin-Luther-King-Platz 6, D-2000 Hamburg 13

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.



Die in situ erzeugte α -Acetobromdigitoxose **8** wurde mit Digitoxigenin unter sorgfältigstem Feuchtigkeitsausschluß mit Silbercarbonat, mit Silbercarbonat/Silberperchlorat (1:1) oder mit Silbersilicat^[1] in Dichlormethan oder in stärker polaren Lösungsmittelgemischen (Nitromethan/Toluol/Dichlormethan 1:4:2 oder 3:7:1) bei -40 bis 20 °C glycosidiert; es entstand das Anomerengemisch **3** + **9** (nach ¹H-NMR ca. 1:1.3) mit nur 10–24% Ausbeute nach chromatographischer Reinigung. Die besten Ausbeuten wurden erhalten, wenn die Komponenten mit Silbertrifluormethansulfonat in Nitromethan/Toluol/Dichlormethan (3:7:1) – in diesem Gemisch löst sich das Aglycon gerade noch – bei -78 °C und nachfolgender Erwärmung auf Raumtemperatur umgesetzt wurden; dabei bildeten sich **3** und **9** (Ausbeute nach Chromatographie 51%; Verhältnis 2:3). Einfache Umesterung führte schließlich zum Gemisch der chromatographisch trennbaren freien Glycoside **4** und Evatromonosid (Digitoxigenin- β -D-digitoxosid) **10**^[3d]. Während früher **4** und **10** in einer modifizierten Fischer-Glycosidierung mit nur jeweils 5% Ausbeute erhalten wurden^[5a], beobachteten wir bei der Nacharbeitung der ebenfalls säurekatalysierten Transacetalisierung (vgl. Lit. ^[5b]) zusätzlich Eliminierungen der tertiären 14-Hydroxygruppe im Aglycon unter Bildung unerwünschter Anhydridigitoxigenin-digitoxoside. Mit dem vorliegenden Verfahren sind somit komplizierte Steroidglycoside von Desoxyzuckern besser zu synthetisieren.

Eingegangen am 30. April 1982 [Z 30]

- [1] H. Paulsen, *Angew. Chem.* 94 (1982) 184; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 155.
- [2] a) J. Thiem, P. Ossowski, J. Schwentner, *Chem. Ber.* 113 (1980) 955; b) J. Thiem, H. Karl, J. Schwentner, *Synthesis* 1978, 696.
- [3] a) 86%, Fp = 79–81 °C, $[\alpha]_D^{20}$ 32.6 (CHCl₃); ¹H-NMR des Saccharidteils (C₆D₆): δ = 5.04 (d, 1-H), 4.37 (dd, 2-H), 5.52 (dd, 3-H), 5.39 (dd, 4-H), 4.23 (dq, 5-H), 1.07 (d, CH₃-6); J_{1,2} = 4.5, J_{2,3} = 7.0, J_{3,4} = 3.1, J_{4,5} = 6.2, J_{5,6} = 6.7 Hz; ¹³C-(D)-¹C₄(D)-Konformation \approx 3:2; b) 61%, Sirup, $[\alpha]_D^{20}$ 42.6 (CHCl₃); ¹H-NMR des Saccharidteils (CDCl₃): δ = 4.85 (dd, 1-H, J_{1,2a} = 3.9, J_{1,2e} = 1.2 Hz); c) 94%, Fp = 256–258 °C, $[\alpha]_D^{20}$ 85.5 (MeOH); ¹H-NMR des Saccharidteils (CDCl₃): δ = 4.99 (dd, 1-H, J_{1,2a} = 3.5, J_{1,2e} = 1.3 Hz); d) Sirup, $[\alpha]_D^{20}$ 108.7 (CHCl₃); e) Fp = 90.5 °C, $[\alpha]_D^{20}$ 37.0 (CHCl₃); f) ¹H-NMR (C₆D₆): δ = 5.96 (dddd \approx dq, 1-H), 1.70 (mc, 2a-H), 2.19 (ddd, 2e-H), 5.27 (ddd \approx q, 3-H), 4.60 (dd, 4-H), 4.49 (dd, 5-H), 1.03 (d, CH₃-6), 1.56, 1.61 (s, OAc); J_{1,2a} = 4.9, J_{1,2e} = 0.8, J_{1,3} = 0.7, J_{1,5} = 0.7,