

Insertion eines Dichlorphosphans in die C-P-Bindung eines zuvor gebildeten Phosphirens, das je nach seiner Stabilität vor der Insertionsreaktion isoliert wird oder nicht [8].

5b: Zu 2.86 g (10 mmol) **1** werden bei -30°C 1.17 g (10 mmol) MePCl_2 in **6** gegeben. Nach 10 min wird die Reaktionslösung zu einer kalten Lösung von 2.02 g (10 mmol) Bu_3P in **6** gegeben. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Hexan extrahiert. Der Extrakt wird sofort auf Silicagel (Teilchengröße 70–230, Riedel de Haen) mit Hexan/Toluol (80/20) chromatographiert. 2 g (60%) **5b** wurden so als farbloses Öl erhalten.

5e: Aus 0.86 g (10 mmol) 3-Hexin, 1.7 g (11.5 mmol) AlCl_3 und 1.79 g (10 mmol) PhPCl_2 in **6** entsteht bei -30°C ein Phosphirenumaddukt [9], das zu **1d** reduziert wird, indem die Lösung des Addukts auf eine Lösung von 2.02 g (10 mmol) Bu_3P in **5** cm^3 **6** bei -30°C gegossen wird. Anschließend wird eine stöchiometrische Menge PhPCl_2 (^{31}P -NMR-spektroskopisch bestimmt, üblicherweise 70–80% der ursprünglichen Menge PhPCl_2) in **3 cm**³ **6** bei -30°C zugegeben. Das so erhaltene **4e** wird durch Zugabe der Lösung von **4e** bei -30°C zu einer äquimolaren Menge Bu_3P in **5 cm**³ **6** zu **5e** reduziert. Nach Zufügen von *N*-Methylimidazol im Überschuss wird die Reaktionslösung mit Hexan extrahiert. Der Extrakt wird an einer entgasten Silicagelsäule mit Hexan chromatographiert. Ausbeute: 2 g (70%) **5e**.

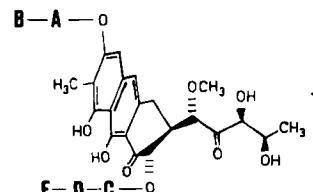
Eingegangen am 29. Januar,
ergänzte Fassung am 6. März 1987 [Z 2076]

- [1] C. Charrier, F. Mathey, F. Robert, Y. Jeannin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 1707.
 [2] C. Charrier, N. Maigrot, F. Mathey, F. Robert, Y. Jeannin, *Organometallics* 5 (1986) 623.
 [3] C. Charrier, J. Guilhem, F. Mathey, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 3.
 [4] R. Appel, V. Barth, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 1923.
 [5] W. Mahler, *J. Am. Chem. Soc.* 86 (1964) 2306.
 [6] A. Ecker, U. Schmidt, *Chem. Ber.* 106 (1973) 1453.
 [7] S. Lochschmidt, F. Mathey, A. Schmidpeter, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 2635.
 [8] Da **1a** chromatographisch als weißer kristalliner Feststoff isoliert werden konnte, wurden **5a** und **5b** nach dem für **5b** beschriebenen Verfahren synthetisiert. **5c–h** wurden nach der für **5e** beschriebenen Methode aus nicht gereinigtem Phosphiren erhalten. Das für **5a, b** verwendete Verfahren sollte vorgezogen werden, sobald das entsprechende Phosphiren **1** rein zugänglich ist, da die Dihydrodiphosphete **5** dann sehr viel einfacher zu reinigen sind.
 [9] K. S. Fongers, H. Hogeveen, R. F. Kingma, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 643.

β -Glycosylierung bei 2-Desoxysacchariden: Konvergente Synthesen der Oligosaccharide von Mithramycin**

Von Joachim Thiem* und Bernhard Schöttmer
Professor Hans Paulsen zum 65. Geburtstag gewidmet

Das mit Oligosacchariden hoch glycosyierte Cytostaticum Mithramycin **1** aus der Reihe der Aureolsäuren^[11] weist ausschließlich β -glycosidische Bindungen zum Aglycon und zwischen dem D-arabino- **B** und dem D-lyxo-Baustein **A** sowie zwischen den D-ribo-, D-arabino- und wiederum D-arabino-konfigurierten Zuckern im Trisaccharid

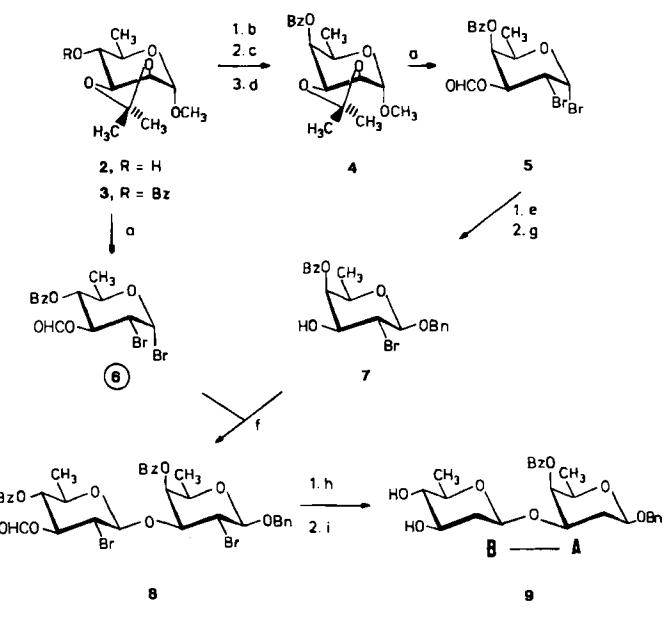


E-D-C auf^[2]. Während α -glycosyierte Desoxyoligosaccharide bevorzugt nach dem *N*-Iodsuccinimid-Versfahren

[*] Prof. Dr. J. Thiem, Dipl.-Chem. B. Schöttmer
Organisch-chemisches Institut der Universität
Wilhelm-Klemm-Straße 4, D-4400 Münster

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

(NIS) aufgebaut werden^[3] und ihre Synthese als gelöst angesehen werden kann^[4], ist der Erfolg dieser Methode bei der Herstellung der β -Anomere nur mäßig^[5]. Dagegen lassen sich mit den nach dem Dibrommethyl-methylether-Verfahren (DBE) gut herstellbaren 2-Brom-2-desoxyglycosylbromiden auch komplexe Aglycone bevorzugt β -glycosylieren^[6].

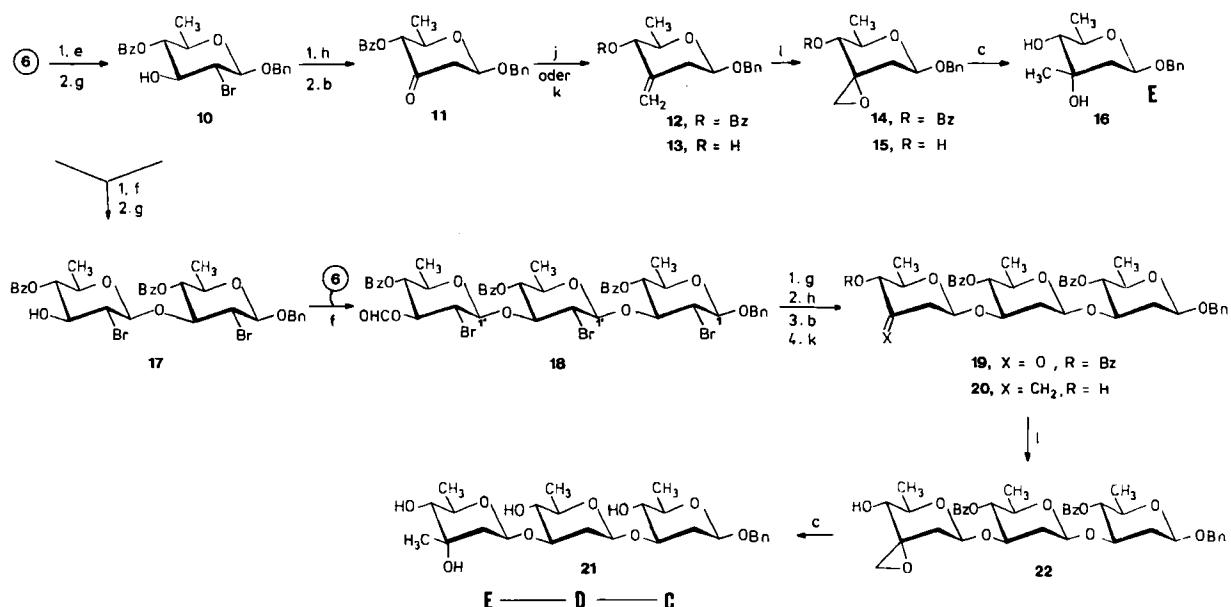


Schema 1. a) $\text{Br}_2\text{CHOCH}_3/\text{ZnBr}_2$; b) $(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_2\text{Cr}_2\text{O}_7/\text{H}_3\text{CCO}_2\text{H}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; c) LiAlH_4 ; d) $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}/\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$; e) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OH}/\text{Ag}_3\text{CO}_4$; f) $\text{AgOSO}_2\text{CF}_3$; g) $\text{H}_3\text{COH}/\text{HCl}$; h) $(\text{C}_4\text{H}_9)_2\text{SnH}$; i) H_3CONa ; j) $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{CH}_2$; k) $(\text{H}_3\text{C})_3\text{SiCH}_2\text{MgCl}$; l) $m\text{-Cl-C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{H}$.

Das aus Mannose in wenigen Schritten zugängliche Methylrhamnosid **2** kann mit Pyridiniumdichromat (b, 62%) zum 4-Ulosid oxidiert werden. Dieses wird stereospezifisch reduziert (c, 82%) und liefert nach der Benzoylierung (d, 82%) einheitlich die kristalline D-talo-Verbindung **4**^[7]. Mit Dibrommethyl-methylether und Zinkbromid als Katalysator (a, 70%) wird das hochreaktive 2-Brom-2-desoxygalactosylbromid **5**^[7] erhalten, das mit Benzylalkohol unter Silbercarbonat-Katalyse bei -20°C (e, 58%) selektiv zum β -Galactosid glycosyliert werden kann. Durch saure Abspaltung der 3-Formyloxygruppe (g, 80%) entsteht im nächsten Schritt die Alkoholkomponente **7**^[7]. Entsprechend lässt sich das Benzoat **3** mit DBE (a, 89%) zum gluco-konfigurierten Bromid **6**^[6a] umsetzen, glycosylieren (e, 72%) und selektiv in das partiell veresterte Alkoholderivat **10**^[6b] überführen (g, 91%) (siehe Schema 2).

Zur Glycosylierung des gluco-Bromids **6** mit dem galacto-Alkohol **7** eignet sich Silbertriflat (f, 56%); es entsteht überwiegend das (1→3)- β -verknüpfte Disaccharid **8**^[7] ($\beta : \alpha = 3 : 1$). Durch reduktive Dehalogenierung mit Tributylzinnhydrid (h, 76%) und anschließende alkalische Behandlung mit Natriummethanolat (i, 78%) wird das **B-A**-Disaccharidfragment von **1** als Glycosid **9**^[7] erhalten.

Als neuer Weg zur Darstellung des **E-D-C**-Trisaccharids mit durchgängig (1→3)- β -interglycosidischen Bindungen wurde der Aufbau aus dem Glycosylbromid-Baustein **6** beschritten. Seine Kondensation mit der Alkoholkomponente **10** (f, 92%) gibt ein (1→3)- β -verknüpftes Disaccharid^[6c], das säurekatalysiert (g, 90%) zum kristallinen Derivat **17**^[8] reagiert. Erneute Silbertriflat-vermittelte Glycosylierung (f, 69%) mit **6** führt zum geschützten Trisaccharid



Schema 2. Reagentien siehe Schema 1.

18^[8] mit einem $\beta:\alpha$ -Verhältnis von 10:1. Nach selektiver Deblockierung (g, 80%) an der Position 3'', kompletter reduktiver Debromierung an den Positionen 2, 2' und 2'' (h, 92%) und Oxidation (b, 75%) wird das Trisaccharid-3''-ulosid **19**^[8] erhalten, das bei den normalen Methyl-Verzweigungsreaktionen (MeLi, MeMgCl) am Terminus die falsche, nämlich die D-arabino-konfigurierte Komponente (vgl. ^[8]) ergibt.

Hier war eine gezielte Verzweigungsreaktion erforderlich, die zunächst am Monosaccharid erarbeitet wurde. Reduktive Debromierung (h, 91%) von **10** und anschließende Oxidation (b, 75%) liefert das desoxygierte 3-Ulosid **11**^[8]. Die Methylengruppe kann entweder durch Wittig-Reaktion (j, 64%) zu **12**^[7] oder durch Peterson-Olefinierung (k, 46%) zum Derivat **13**^[7] eingeführt werden. Alle Versuche zur Sharpless-Epoxidierung^[9a] des exocyclischen Allylalkoholsystems von **13** waren erfolglos^[9b]. Offenbar steuern dagegen bereits die Chiralitätselemente in den Saccharidderivaten **12** bzw. **13** die Epoxidierung mit *m*-Chlorperbenzoësäure (l, 83%) komplett stereospezifisch zu den (3R)-konfigurierten Epoxiden **14**^[7] bzw. **15**. Nach reduktiver Epoxidöffnung (c, 75%) wird einheitlich das 3-C-methylverzweigte und D-ribo-konfigurierte Glycosid **16**^[8], der E-Baustein, erhalten.

Während die Wittig-Olefinierung beim Trisaccharid-ulosid **19** nicht gelang, führte die Peterson-Reaktion (k, 25%) in mäßiger Ausbeute zum exocyclischen 3''-Olefin **20**^[7]. Mit Persäure (l, 65%) entsteht daraus einheitlich und stereospezifisch das Epoxid **22**^[7], und nach der reduktiven Öffnung (c, 68%) wird die E-D-C-Trisaccharid-Komponente **21**^[7] von **1** erhalten. Durch Vergleich der ¹H-NMR-Spektren von **21** und dem Trisaccharid, das terminal einen 3-C-methylverzweigten D-arabino-Baustein trägt^[8], sowie durch NOE-Messungen ist die Struktur von **21** gesichert.

Eingegangen am 30. Januar 1987 [Z 2078]

[4] a) J. Thiem, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 32 (1984) 6; b) *ACS Symp. Ser.*, im Druck; c) J. Thiem, M. Gerken, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 954.

[5] a) J. Thiem, P. Ossowski, U. Ellermann, *Liebigs Ann. Chem.* 1981, 2228; b) J. Thiem, P. Ossowski, *J. Carbohydr. Chem.* 3 (1984) 287; c) J. Thiem, A. Prahl, I. Lundt, *Liebigs Ann. Chem.* 1986, 1044.

[6] a) K. Bock, C. Pedersen, J. Thiem, *Carbohydr. Res.* 73 (1979) 85; b) J. Thiem, M. Gerken, *J. Carbohydr. Chem.* 1 (1982/1983) 229; c) J. Thiem, M. Gerken, K. Bock, *Liebigs Ann. Chem.* 1983, 462; d) I. Lundt, J. Thiem, A. Prahl, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 3063.

[7] Ausgewählte analytische Daten ($[\alpha]_D^{20}$) bei $c = 0.2\text{--}1.3$ in CH_2Cl_2 : ¹H-NMR bei 300 MHz in CDCl_3 : 4: $[\alpha] = +63.8^\circ$; $\delta = 4.99$ (d, $J(1,2) = 1.2$ Hz; 1-H); $F_p = 132^\circ\text{C}$. - 5: $[\alpha] = +297.6^\circ$; $\delta = 6.59$ (d, $J(1,2) = 3.5$ Hz; 1-H), 3.97 (ddd, $J(1,2,3) = 3.8$ Hz; 3-H). - 8: $[\alpha] = +36.4^\circ$; $\delta = 4.60$ (d, $J(1,2) = 8.4$ Hz; 1-H), 3.97 (ddd, $J(1,2,3) = 3.8$ Hz; 3-H). - 9: $[\alpha] = +38.5^\circ$; $\delta(C_6D_6) = 4.49$ (d, $J(1,2) = 8.4$ Hz; 1-H), 4.69 (d, $J(1',2') = 8.6$ Hz; 1'-H). - 9: $[\alpha] = -7.4^\circ$; $\delta = 4.55$ (dd, $J(1,2a) = 9.2$ Hz; 1-H), 4.57 (dd, $J(1',2a') = 9.1$ Hz; 1'-H). - 12: $[\alpha] = -70.6^\circ$; $\delta = 4.62$ (dd, $J(1,2a) = 9.2$, $J(1,2c) = 2.6$ Hz; 1-H), 4.92, 5.28 (je m, je 1 H; H₂C=). - 13: $[\alpha] = -11.7^\circ$; $\delta = 4.90$, 5.05 (je br. s, je 1 H; H₂C=); $F_p = 96^\circ\text{C}$. - 14: $[\alpha] = -33.7^\circ$; $\delta = 2.61$, 2.72 (je d, je 1 H; CH_2O (Epoxid)). - 20: $[\alpha] = -53.7^\circ$; $\delta = 4.79$, 4.94 (je br. d, je 1 H; H₂C=), 3.45 (dd, $\delta = 4.79$, $J(4'',4''-\text{OH}) = 7.0$, $J(4'',5'') = 9.0$ Hz; 4''-H). - 21: $[\alpha] = -58.3^\circ$; $\delta = 4.83$ (dd, $J(1'',2a'') = 9.4$, $J(1'',2e'') = 2.2$ Hz; 1''-H), 3.69 (dq, $J(4'',5'') = 9.4$, $J(5'',6'') = 6.4$ Hz; 5''-H), 1.21 (s, 3 H; 3''-CH₃). - 22: $[\alpha] = -66.9^\circ$; $\delta = 2.47$, 2.91 (je d, je 1 H, $J(A,B) = 4.5$ Hz; CH_2O (Epoxid)).

[8] J. Thiem, M. Gerken, B. Schöttmer, J. Weigand, *Carbohydr. Res.*, im Druck.

[9] a) K. B. Sharpless, S. S. Woodard, M. G. Finn, *Pure Appl. Chem.* 55 (1983) 1923; b) entsprechend der Stereochemie des Allylalkoholfragments in **13** war mit *tert*-Butylhydroperoxid, Titanisopropylalkoholat und (R,R)-Diethyl-(+)-tartrat durch Angriff von der *Re*-Seite die Bildung des (3R)-Epoxids **15** zu erwarten.

Experimentelle Prüfung des Konzepts der synergetischen capto-dativen Radikalstabilisierung**

Von Hermann Birkhofer, Johannes Hädrich,
Hans-Dieter Beckhaus und Christoph Rüchardt*

Vor einigen Jahren wurde vorgeschlagen, daß ein Radikalzentrum durch Substituenten gegensätzlicher Polarität (capto-dative(cd) Substitution) synergetisch stabilisiert wird, d. h. der Effekt der Substituenten ist stärker als addi-

[1] W. A. Remers: *The Chemistry of Antitumor Antibiotics*, Wiley, New York 1979.

[2] a) J. Thiem, B. Meyer, *Tetrahedron* 37 (1981) 551; b) J. Thiem, G. Schneider, *Angew. Chem.* 95 (1983) 54; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 58; c) J. Thiem, G. Schneider, V. Sinnwell, *Liebigs Ann. Chem.* 1986, 814.

[3] J. Thiem, H. Karl, J. Schwentner, *Synthesis* 1978, 696.

[*] Prof. Dr. C. Rüchardt, Dr. H. Birkhofer, Dipl.-Chem. J. Hädrich, Dr. H.-D. Beckhaus
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität
Albertstraße 21, D-7800 Freiburg

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Land Baden-Württemberg und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.