

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  $-30^{\circ}\text{C}$  1.17 g (10 mmol)  $\text{MePCl}_2$  in **6** gegeben. Nach 10 min wird die Reaktionslösung zu einer kalten Lösung von 2.02 g (10 mmol)  $\text{Bu}_3\text{P}$  in **6** gegeben. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Hexan extrahiert. Der Extrakt wird sofort auf Silica-gel (Teilchengröße 70–230, Riedel de Haën) 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)  $\text{AlCl}_3$  und 1.79 g (10 mmol)  $\text{PhPCl}_2$  in **6** entsteht bei  $-30^{\circ}\text{C}$  ein Phosphireniumaddukt [9], das zu **1d** reduziert wird, indem die Lösung des Addukts auf eine Lösung von 2.02 g (10 mmol)  $\text{Bu}_3\text{P}$  in  $5\text{ cm}^3$  **6** bei  $-30^{\circ}\text{C}$  gegossen wird. Anschließend wird eine stöchiometrische Menge  $\text{PhPCl}_2$  ( $^{31}\text{P}$ -NMR-spektroskopisch bestimmt, üblicherweise 70–80% der ursprünglichen Menge  $\text{PhPCl}_2$ ) in  $3\text{ cm}^3$  **6** bei  $-30^{\circ}\text{C}$  zugegeben. Das so erhaltene **4e** wird durch Zugabe der Lösung von **4e** bei  $-30^{\circ}\text{C}$  zu einer äquimolaren Menge  $\text{Bu}_3\text{P}$  in  $5\text{ cm}^3$  **6** zu **5e** reduziert. Nach Zufügen von *N*-Methylimidazol im Überschuß wird die Reaktionslösung mit Hexan extrahiert. Der Extrakt wird an einer entgasten Silica-gelsäule mit Hexan chromatographiert. Ausbeute: 2 g (70%) **5e**.

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

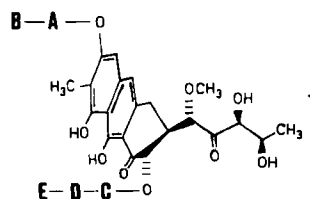
- [1] C. Charrier, F. Mathey, F. Robert, Y. Jeannin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 1707.
- [2] C. Charrier, N. Maigrot, F. Mathey, F. Robert, Y. Jeannin, *Organometallics* 5 (1986) 623.
- [3] C. Charrier, J. Guilhem, F. Mathey, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 3.
- [4] R. Appel, V. Barth, *Tetrahedron 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 Dihydrodiphosphate **5** dann sehr viel einfacher zu reinigen sind.
- [9] K. S. Fongers, H. Hogeveen, R. F. Kingma, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 643.

## $\beta$ -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 glycosylierte Cytostaticum Mithramycin **1** aus der Reihe der Aureolsäuren<sup>[1]</sup> weist ausschließlich  $\beta$ -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

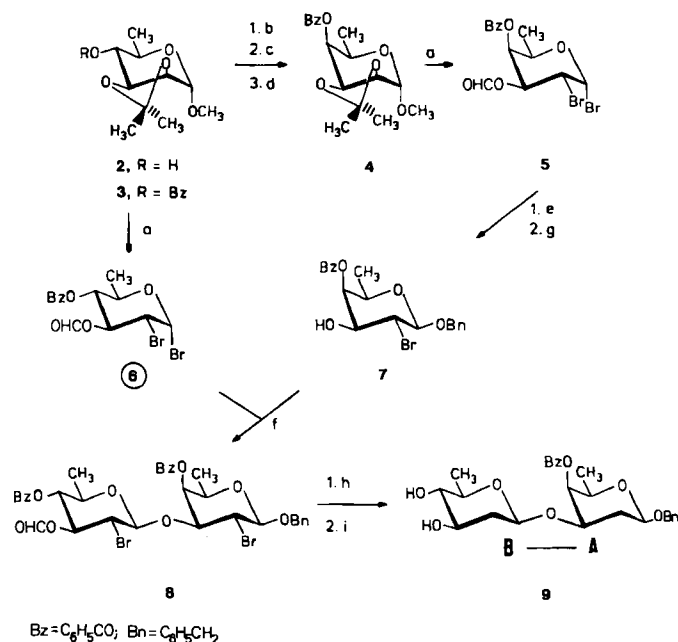


E-D-C auf<sup>[2]</sup>. Während  $\alpha$ -glycosylierte Desoxyoligosaccharide bevorzugt nach dem *N*-Iodsuccinimid-Verfahren

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

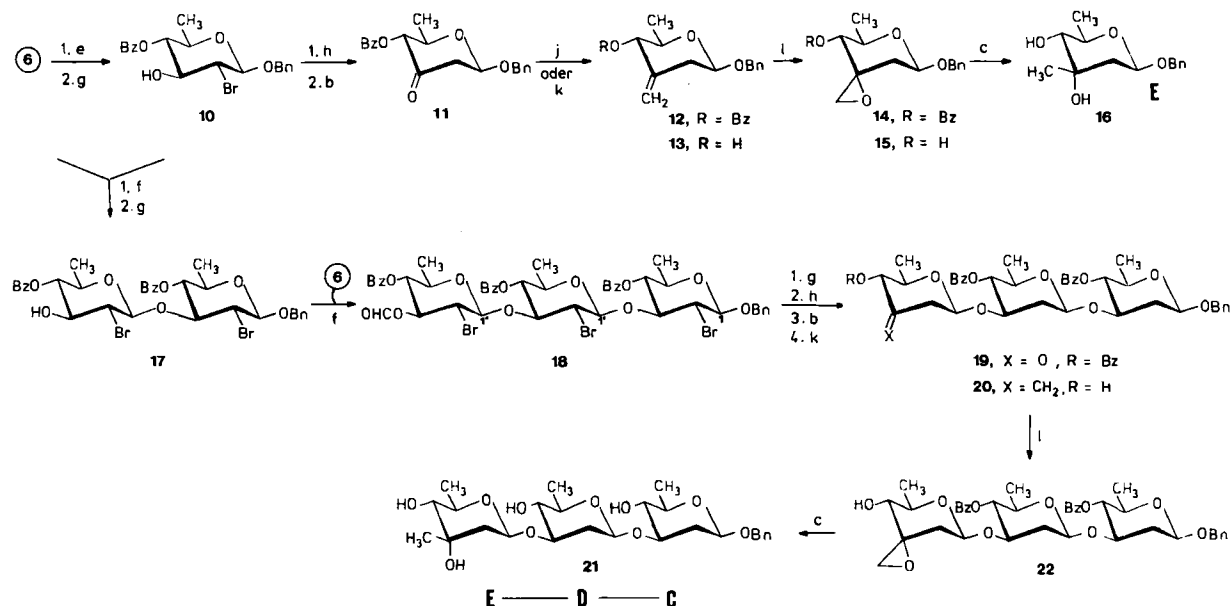


Schema 1. a)  $\text{Br}_2\text{CHOCH}_3/\text{ZnBr}_2$ ; b)  $(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_2\text{Cr}_2\text{O}_7/\text{H}_3\text{CCO}_2\text{H}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; c)  $\text{LiAlH}_4$ ; d)  $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}/\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ ; e)  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OH}/\text{Ag}_2\text{CO}_3$ ; f)  $\text{AgOSO}_2\text{CF}_3$ ; g)  $\text{H}_2\text{COH}/\text{HCl}$ ; h)  $(\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{SnH}$ ; i)  $\text{H}_3\text{CONa}$ ; 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*-Cl- $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{H}$ .

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**<sup>[7]</sup>. Mit Dibrommethyl-methylether und Zinkbromid als Katalysator (a, 70%) wird das hochreaktive 2-Brom-2-desoxygalactosylbromid **5**<sup>[7]</sup> erhalten, das mit Benzylalkohol unter Silbercarbonat-Katalyse bei  $-20^{\circ}\text{C}$  (e, 58%) selektiv zum  $\beta$ -Galactosid glycosyliert werden kann. Durch saure Abspaltung der 3-Formyloxygruppe (g, 80%) entsteht im nächsten Schritt die Alkoholkomponente **7**<sup>[7]</sup>. Entsprechend läßt sich das Benzoat **3** mit DBE (a, 89%) zum gluco-konfigurierten Bromid **6**<sup>[6c]</sup> umsetzen, glycosylieren (e, 72%) und selektiv in das partiell veresterte Alkoholderivat **10**<sup>[6b]</sup> 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)- $\beta$ -verknüpfte Disaccharid **8**<sup>[7]</sup> ( $\beta:\alpha=3:1$ ). Durch reduktive Dehalogenierung mit Tributylzinhydrid (h, 76%) und anschließende alkalische Behandlung mit Natriummethanolat (i, 78%) wird das B-A-Disaccharidfragment von **1** als Glycosid **9**<sup>[7]</sup> erhalten.

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



Schema 2. Reagentien siehe Schema 1.

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

Hier war eine gezielte Verzweigungsreaktion erforderlich, die zunächst am Monosaccharid erarbeitet wurde. Reduktive Deblockierung (h, 91%) von **10** und anschließende Oxidation (b, 75%) liefert das desoxygenierte 3-Ulosid **11**<sup>[8]</sup>. Die Methylengruppe kann entweder durch Wittig-Reaktion (j, 64%) zu **12**<sup>[7]</sup> oder durch Peterson-Olefinierung (k, 46%) zum Derivat **13**<sup>[7]</sup> eingeführt werden. Alle Versuche zur Sharpless-Epoxidierung<sup>[9a]</sup> des exocyclischen Allylalkoholsystems von **13** waren erfolglos<sup>[9b]</sup>. Offenbar steuern dagegen bereits die Chiralitätselemente in den Saccharidderivaten **12** bzw. **13** die Epoxidierung mit *m*-Chlorperbenzoesäure (l, 83%) komplett stereospezifisch zu den (3*R*)-konfigurierten Epoxiden **14**<sup>[7]</sup> bzw. **15**. Nach reduktiver Epoxidöffnung (c, 75%) wird einheitlich das 3-C-methylverzweigte und D-ribo-konfigurierte Glycosid **16**<sup>[8]</sup>, 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**<sup>[7]</sup>. Mit Persäure (l, 65%) entsteht daraus einheitlich und stereospezifisch das Epoxid **22**<sup>[7]</sup>, und nach der reduktiven Öffnung (c, 68%) wird die E-D-C-Trisaccharid-Komponente **21**<sup>[7]</sup> von **1** erhalten. Durch Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von **21** und dem Trisaccharid, das terminal einen 3-C-methylverzweigten D-arabino-Baustein trägt<sup>[8]</sup>, sowie durch NOE-Messungen ist die Struktur von **21** gesichert.

Eingegangen am 30. Januar 1987 [Z 2078]

[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.

[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. Praht, 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. Praht, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 3063.

[7] Ausgewählte analytische Daten ( $[\alpha]_D^{25}$  bei  $c = 0.2-1.3$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; <sup>1</sup>H-NMR bei 300 MHz in  $\text{CDCl}_3$ ): **4**:  $[\alpha] = +63.8^\circ$ ;  $\delta = 4.99$  (d,  $J(1,2) = 1.2$  Hz; 1-H);  $\text{Fp} = 132^\circ\text{C}$ . - **5**:  $[\alpha] = +297.6^\circ$ ;  $\delta = 6.59$  (d,  $J(1,2) = 3.5$  Hz; 1-H). - **7**:  $[\alpha] = +36.4^\circ$ ;  $\delta = 4.60$  (d,  $J(1,2) = 8.4$  Hz; 1-H), 3.97 (ddd,  $J(3,3\text{-OH}) = 3.8$  Hz; 3-H). - **8**:  $[\alpha] = +38.5^\circ$ ;  $\delta(\text{C}_6\text{D}_6) = 4.49$  (d,  $J(1,2) = 8.6$  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,  $J(1,2a) = 9.2$ ,  $J(1,2e) = 2.6$  Hz; 1-H), 4.92, 5.28 (je m, je 1 H;  $\text{H}_2\text{C}=\text{O}$ ). - **13**:  $[\alpha] = -11.7^\circ$ ;  $\delta = 4.90$ , 5.05 (je br. s, je 1 H;  $\text{H}_2\text{C}=\text{O}$ );  $\text{Fp} = 96^\circ\text{C}$ . - **14**:  $[\alpha] = -33.7^\circ$ ;  $\delta = 2.61$ , 2.72 (je d, je 1 H;  $\text{CH}_2\text{-O}$  (Epoxid)). - **20**:  $[\alpha] = -53.7^\circ$ ;  $\delta = 4.79$ , 4.94 (je br. d, je 1 H;  $\text{H}_2\text{C}=\text{O}$ ), 3.45 (dd  $\approx$  t,  $J(4'',4''\text{-OH}) = 7.0$ ,  $J(4'',5'') = 9.0$  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''-CH<sub>3</sub>). - **22**:  $[\alpha] = -66.9^\circ$ ;  $\delta = 2.47$ , 2.91 (je d, je 1 H,  $J(A,B) = 4.5$  Hz;  $\text{CH}_2\text{-O}$  (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 (3*R*)-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-

[\*] 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.