

teiligung von nur einem Ligandmolekül im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt nahelegt<sup>[13]</sup>.

Wir sind zuversichtlich, daß andere Zinkverbindungen<sup>[2b]</sup> als  $\text{Et}_2\text{Zn}$  mit dem DINOL-Titanat **2** ähnlich hohe Enantioselektivitäten zeigen werden; entsprechende Untersuchungen, vor allem mit Zinkverbindungen und Aldehyden, die zusätzlich funktionelle Gruppen enthalten, sind im Gange.

### Exemplarische Arbeitsvorschrift

**8:** In einem ausgeheizten 100 mL-Rundkolben mit seitlichem Ansatz legt man 0.933 g (1.4 mmol) Diol **3**, Aryl =  $2\text{-C}_{10}\text{H}_7$ ,  $\text{R} = \text{R}' = \text{Me}$ <sup>[4]</sup>, vor, spül mit Argon, fügt 0.5 mL (0.48 g, 1.7 mmol)  $\text{Ti}(\text{OCHMe}_2)_4$  und 10 mL Toluol mit Spritze über Septumstopfen zu und läßt bei Raumtemperatur 5 h röhren. Toluol und Isopropylalkohol werden bei 40 °C im Hochvakuum abgezogen. Zum leicht gelben, festen Rückstand gibt man bei Raumtemperatur 20 mL Toluol und 2.5 mL (2.4 g, 8.4 mmol)  $\text{Ti}(\text{OCHMe}_2)_4$ , kühl auf –25 °C, und fügt 4.2 mL (8.4 mmol)  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (2 M in Toluol) zu. Nach 15 min gibt man zur Lösung tropfenweise 0.92 mL (0.94 g, 7.0 mmol) 3-Phenylpropanal und läßt während 15 h bei –22 °C röhren (DC-Kontrolle). Es wird mit 10 mL gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung und 40 mL  $\text{Et}_2\text{O}$  versetzt, 30 min gerührt, über Celite filtriert, zweimal mit 50 mL gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung ausgeschüttelt, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird über eine kurze Silicagelsäule chromatographiert (Hexan:  $\text{Et}_2\text{O}$ , 3:1), was zu einem Gemisch aus Diol **3** und Produkt **8** führt. **8** wird durch Erhitzen im Vakuum (Kugelrohrofen; 100 °C Lufttemperatur 0.3 mbar) ausgetrieben. Ausbeute: 1 g farblose Kristalle,  $\text{Fp} = 40$  °C, ( $^1\text{H}$ -NMR-Kontrolle, um sicherzustellen, daß kein **8** in **3** eingeschlossen bleibt<sup>[14]</sup>).

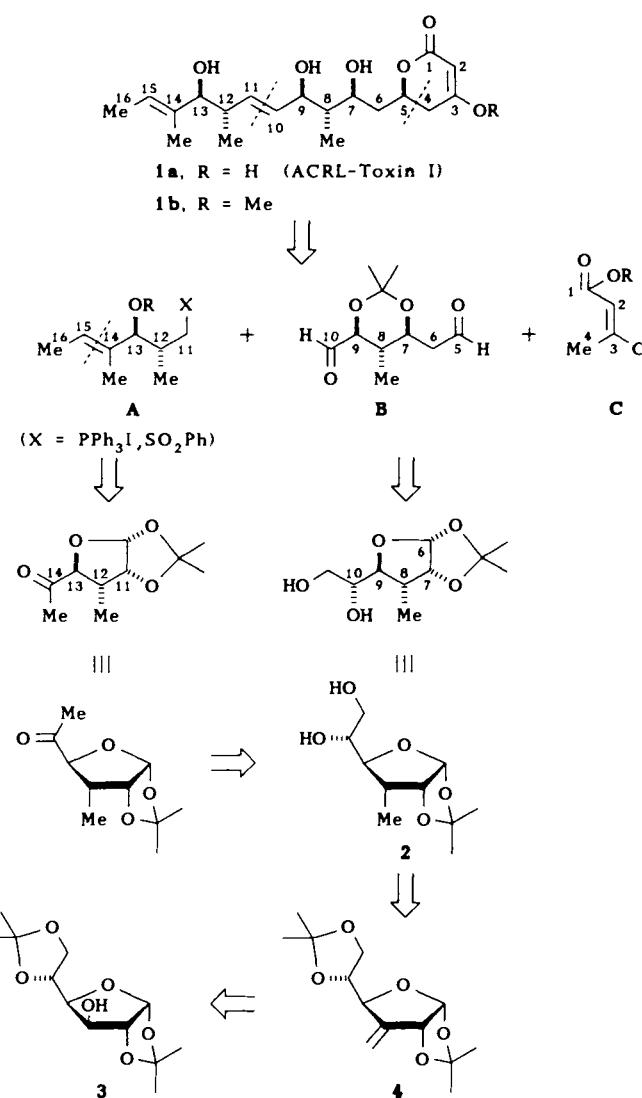
Eingegangen am 15. April 1991 [Z 4578]

- [1] Übersichtsartikel über den neuesten Stand der enantioselektiv katalysierten  $\text{Et}_2\text{Zn}$ -Addition an Aldehyde: R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem. 103* (1991) 34–55; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 30* (1991) 49–69. Siehe auch die Diskussion in: D. A. Evans, *Science 240* (1988) 420–426.
- [2] a) B. Schmidt, D. Seebach, *Angew. Chem. 103* (1991) 100; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 30* (1991) 99; b) D. Seebach, L. Behrendt, D. Felix, *Angew. Chem. 103* (1991) 991; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 30* (1991) 1008.
- [3] Vgl. auch: J. Hübscher, R. Barner, *Helv. Chim. Acta 73* (1990) 1068.
- [4] Herstellung von Tetraaryldioxolandomethanolen (TADDOLen) im 100g-Maßstab: A. K. Beck, B. Bastani, D. A. Plattner, D. Seebach, H. Braunschweiger, P. Gysi, L. LaVecchia, *Chimia 45* (1991) 238. Siehe auch: D. Seebach, A. K. Beck, R. Imwinkelried, S. Roggo, A. Wonnacott, *Helv. Chim. Acta 70* (1987) 954.
- [5] Für ein anderes Beispiel eines Bis( $\beta$ -naphthyl)methanolhaltigen chiralen Hilfstoßes siehe: E. J. Corey, J. O. Link, *Tetrahedron Lett. 30* (1989) 6275.
- [6] *Beilstein Handbook of Organic Chemistry*, Bände 1, 6, 1–4. Ergänzungswerk, Springer, Heidelberg; R. C. Weast, M. J. Astle, W. H. Beyer: *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, CRC Press, Boca Raton, FL, USA 1985. Für **13** siehe: K. Jishihara, A. Mori, I. Arai, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett. 27* (1986) 983.
- [7] W. A. König, S. Lutz, G. Wenz, E. von der Bey, *JRC & CC J. High Resol. Chromatogr. Chromatogr. Commun. 11* (1988) 506.
- [8] Vgl. P. A. Chaloner, E. Langadianou, *Tetrahedron Lett. 31* (1990) 5185.
- [9] Bisher sind nur Mischungen von *rac*-**5** und *epi*-**5** sowie *rac*-**6** und *epi*-**6** beschrieben [6]. Wir fanden folgende Daten ( $[\alpha]_D^{25}$ -Werte in  $\text{CHCl}_3$ ): **5**:  $\text{Fp} = 51$  °C,  $[\alpha]_D^{25} = -59.5$ ; *epi*-**5** (meso-Konfiguration):  $\text{Fp} = 114$  °C,  $[\alpha]_D^{25} + 0.3$ ; **6**:  $\text{Fp} = 59$  °C,  $[\alpha]_D^{25} = -59.7$ .
- [10] R. M. Wenger, *Helv. Chim. Acta 66* (1983) 2308.
- [11] Nach der Cramischen Regel ist die *Re*-Seite von **14** reaktiver (mit  $\text{EtMgBr}$  entsteht denn auch **16** 8:5 bevorzugt): D. J. Cram, F. A. Abd Elhafiz, *J. Am. Chem. Soc. 74* (1952) 5828. Siehe auch: J. Mulzer, H.-J. Altenbach, M. Braun, K. Krohn, H.-U. Reissig: *Organic Synthesis Highlights*, VCH, Weinheim 1991, S. 3–8, zit. Lit.
- [12] Der Aldehyd wurde durch eine Swern-Oxidation aus dem Alkohol frisch hergestellt und die Enantiomerenreinheit ( $\geq 85\%$ ) gaschromatographisch bestimmt. Da alle vier stereoisomeren Produkte auf der chiralen Kapillar-GC-Säule [2b, 7] getrennt wurden, konnte das Verhältnis **15**:**16** exakt bestimmt und auf enantiomerenreinen Aldehyd extrapoliert werden. Die isolierte Probe von **15** ist links-, die von **16** rechtsdrehend.
- [13] Nichtlineare Abhängigkeiten zwischen dem Enantiomerenüberschuss und chiroptischen Eigenschaften sowie Enantioselektivitäten: A. Horeau, *Tetrahedron Lett. 1969*, 3121; C. Puchot, O. Samuel, E. Dunach, S. Zhao, C. Agami, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc. 108* (1986) 2353. Sogenannte „Chiralitätsverstärkung“ bei Additionen von Diethylzink siehe Lit. [1], und dort zitierte weitere Literatur.
- [14] 3, Aryl = 2-Naph.  $\text{R} = \text{R}' = \text{Me}$ , schließt vor allem **4** und **9** hartnäckig ein; diese Chlathratbildung könnte zu einer Verschiebung des Enantiomerenverhältnisses führen, vgl. F. Toda, *Top. Curr. Chem. 149* (1988) 211 und frühere dort zitierte Arbeiten der gleichen Gruppe.

### ACRL-Toxin I: Konvergente Totalsynthese des 3-Methylenolethers aus $\text{D}$ -Glucose \*\*

Von Frieder W. Lichtenthaler\*, Jürgen Dinges und Yoshimasa Fukuda

Ein pathogener Typ des Pilzes *Alternaria citri*, wirtsspezifisch auf rough-lemon- und Rangpur-lime-Zitrusarten, produziert eine Reihe von Toxinen, die an den Blättern und Früchten der infizierten Pflanzen eine sich rasch ausbreitende, erntebedrohende Nekrose („brown spot disease“) auslösen<sup>[1]</sup>. Hauptbestandteil des Toxinkomplexes und zugleich Wirkstoff mit höchster biologischer Aktivität ist das ACRL-Toxin **I 1a**, das nach aufwendiger Isolierung als leicht orangefarbendes Öl charakterisiert werden konnte<sup>[2, 3a]</sup>. Da es als Gemisch Keto/Enol-tautomerer Formen vorliegt ( $^1\text{H}$ -NMR), und darüber hinaus leicht decarboxyliert, wird **I 1a** zweck-



Schema 1. Retrosynthetische Rückführung des ACRL-Toxins **I 1a** auf  $\text{D}$ -Glucose.

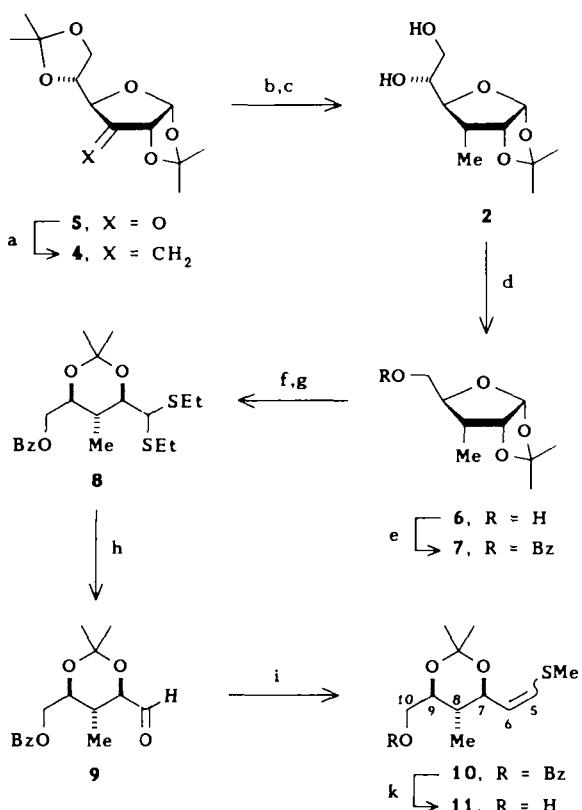
[\*] Prof. Dr. F. W. Lichtenthaler, Dipl.-Ing. J. Dinges, Dr. Y. Fukuda [\*] Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Petersenstraße 22, W-6100 Darmstadt

[+] Gastwissenschaftler (1988/1989) der Firma Meiji Seika Kaisha, Kawasaki, Japan.

[\*\*] Enantioreine[4] Bausteine aus Zuckern, 13. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. 12. Mitteilung: F. W. Lichtenthaler, *Zuckerindustrie (Berlin)* 115 (1990) 762.

mäßigerweise in den stabilen Methylenolether **1b** übergeführt, dessen eingehende CD- und NMR-spektroskopische Untersuchung, zusammen mit der Röntgenstrukturanalyse des Decarboxylierungsproduktes, die Festlegung von Konstitution und absoluter Konfiguration ermöglichen<sup>[3]</sup>.

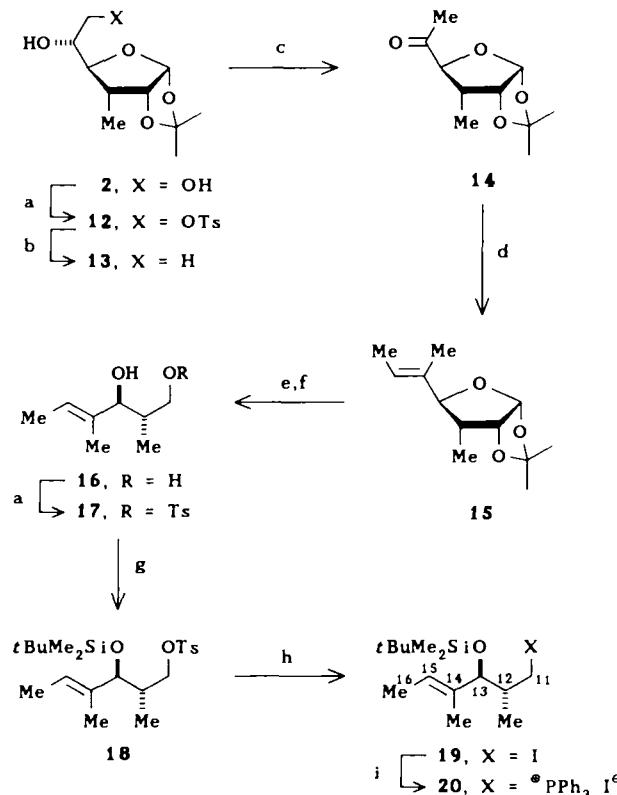
Die von uns entwickelte Strategie zur Totalsynthese von **1b** beinhaltet den Aufbau enantioreiner<sup>[4]</sup>, kupplungsfähiger Segmente aus  $\alpha$ -Glucose. Im Mittelpunkt der Retrosynthese stand dabei die Erwartung, daß der Dihydro- $\alpha$ -pyron-Ring über ein geeignetes Acetessigester-Derivat eingebracht werden kann, was das Molekül in die Segmente **A**, **B** und **C** zerlegt (Schema 1). Vorteil dieser Segmentierung ist dabei die Möglichkeit zu konvergenter Reaktionsführung, denn sowohl die zweifach methylverzweigte  $C_6$ -Kette des Synthons **A**, als auch der Adipinaldehyd-Baustein **B** lassen sich – in jeweils richtiger absoluter Konfiguration – auf das 1,2-Acetonid der 3-Desoxy-3-C-methyl- $\alpha$ -D-allofuranose **2** zurückführen, die ihrerseits aus  $\alpha$ -Glucose auf einem bekannten, von uns stark verbesserten Weg zugänglich ist.



Zur Darstellung des Schlüsseledukts **2** im 50–100 g-Maßstab wird die Diacetonglucose **3** mit Pyridiniumdichromat/Acetanhydrid<sup>[5]</sup> oxidiert, die praktisch quantitativ gebildete Ulose **5** mit Methyl(triphenyl)phosphoniumbromid zu **4** methyliert, über Pd/C hydriert und nachfolgend direkt der sauren Abspaltung der 5,6-Isopropyliden-Gruppe unterworfen (Schema 2). In dieser hinsichtlich Bedingungen und Reaktionsführung optimierten Form ist der vierstufige Prozeß **3** → **2** in 53% Gesamtausbeute durchführbar (bisher 22%<sup>[6]</sup>).

Die Synthese des  $C_5$ – $C_{10}$ -Bausteins **B** in einer zur beiderseitigen Kupplung geeigneten, OH-geschützten Form beginnt mit der Periodat-Oxidation von **2** und nachfolgender Hydrid-Reduktion zur 3-Desoxy-3-C-methyl-D-ribose **6**, die durch Benzoylierung in das schön kristallisierende **7**<sup>[7]</sup> übergeführt wird, nachdem **2** und **6** nur als Sirups charakterisiert werden konnten. Die Freisetzung der Aldehydgruppe in **7** und deren Blockierung als Dithioacetal gelingt überraschend glatt mit Ethanethiol/konz. HCl bei 0 °C, wobei die nunmehr freie 1,3-Diol-Gruppierung zweckmäßigsterweise direkt geschützt wird: Sauer katalysierte Acetonierung führt problemlos (92%) zum *O,O*-Isopropyliden-blockierten *S,S*-Acetal **8** (Sirup,  $[\alpha]_D^{20}$  13,  $\text{CHCl}_3$ ). Alkylierende Hydrolyse dieses *S,S*-Acetals **8** mit der hier präparativ befriedigenden (93%) Methyliodid/Cadmiumcarbonat-Variante<sup>[8]</sup> legt die Aldehydgruppe unter Bildung der geeigneten *O*-geschützten 3-C-Methyl-3-desoxy-aldehydo-D-ribose **9**<sup>[7]</sup> frei, die zur Überführung in das angestrebte  $C_5$ – $C_{10}$ -Teilstück **11** erforderliche  $C_1$ -Extension erfolgt durch Umsetzung mit Methylthiomethyl(triphenyl)phosphoniumchlorid/Natriumamid zum Thioenolether **10**, der als 1:1-(*E/Z*)-Gemisch anfällt, und sich Quecksilbersalz-induziert entschwefeln läßt. Mit **11**<sup>[7]</sup> ist damit das  $C_5$ – $C_{10}$ -Teilstück des ACRL-Toxins in geeignet funktionalisierter, enantioreiner Form zugänglich. Die Schritte **2** → **6** und **7** → **8** lassen sich als Eintopfreaktionen durchführen, und die Gesamtausbeute beträgt 33% über acht Stufen.

Auch der  $C_{11}$ – $C_{16}$ -Baustein **B** (Schema 1) läßt sich aus **2** in geeignet funktionalisierter Form entwickeln (Schema 3): Die Tosylierung<sup>[9]</sup> der primären Hydroxygruppe in **2** gelingt hochselektiv (93%), durch nachfolgende Hydrid-Reduktion **12** → **13** und Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat

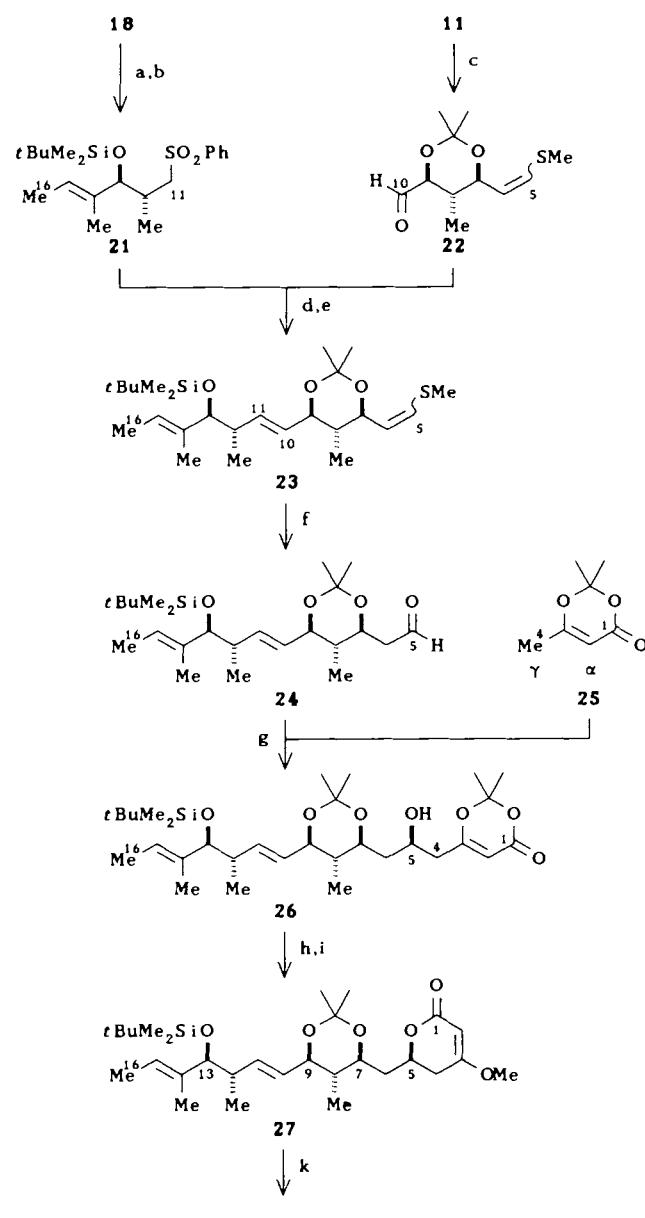


(PCC) auf Aluminiumoxid<sup>[10]</sup> erreicht man für **14** eine Ausbeute von 76% über drei Stufen. Olefinierung der Carbonylgruppe in **14** mit Ethyl(triphenyl)phosphoniumbromid/Butyllithium führt zu **15** als 4.4:1-Gemisch der (*Z/E*)-Isomere<sup>[11]</sup>, dessen Isomerenverteilung durch lichtinduzierte, Diphenyldisulfid-unterstützte Isomerisierung zugunsten der (*E*)-Verbindung ( $\rightarrow 1:6.6$ ) verschoben wird, so daß **15** als reines (*E*)-Isomer ( $F_p = 35$  °C;  $[\alpha]_D^{20} 26$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) in 67% Ausbeute, bezogen auf **14**, isoliert werden kann. Saure Hydrolyse der Isopropyliden-Schutzgruppe in **15**, direkt anschließende Periodat-Oxidation, Hydrid-Reduktion des Aldehyds und Verseifung des so erhaltenen 3-Formylesters von **16** liefert in einer als Eintopfreaktion durchgeführten Reaktionsfolge 77% des 2,4-Dimethylhex-4-en-1,3-diols **16**<sup>[17]</sup> in der für das  $C_{11}-C_{16}$ -Teilstück erforderlichen *S,S*-Konfiguration. Die Differenzierung der beiden Hydroxygruppen in **16** erfolgt durch praktisch regiospezifische Tosylierung der primären OH-Gruppe ( $\rightarrow$  **17**) und Blockierung der sekundären als *tert*-Butyldimethylsilylether **18**. Ersatz der Tosyloxygruppe durch Iod gelingt glatt (94%) durch Erhitzen mit Natriumiodid in Butanon zum destillierbaren Iodid **19** ( $K_p = 125$  °C/0.04 Torr), das durch Umsetzung mit Triphenylphosphoran den für eine anschließende Wittig-Reaktion geeigneten  $C_{11}-C_{16}$ -Baustein **20**<sup>[17]</sup> liefert.

Die Erwartung, das Phosphoniumsalz **20** mit dem aus **11** durch Oxidation hergestellten Aldehyd **22** verknüpfen zu können, trog: Das aus **20** mit Butyllithium erzeugte Ylid lieferte sowohl mit **22** als auch mit einer Reihe einfacher Modellaldehyde unerfreulich komplexe Gemische, die sich auch durch ausgiebige Variation der Reaktionsbedingungen nicht präparativ befriedigender gestalten ließen<sup>[12]</sup>. Da sich die Julia-Kupplung<sup>[13]</sup> der Wittig-Reaktion verschiedentlich als überlegen erwiesen hat<sup>[14]</sup>, wurde das  $C_{11}-C_{16}$ -Teilstück in Form seines Phenylsulfons **21** durch Umsetzung des Tosylats **18** mit Thiophenol und anschließender Oxidation generiert. Die Kupplung des Lithiumderivates von **21** mit Modellaldehyden verlief ebenso problemlos wie die mit dem  $C_5-C_{10}$ -Aldehyd **22**; die nach Acetylierung zunächst gebildeten diastereomeren  $\beta$ -Acetoxysulfone werden durch nachfolgende Natriumamalgam-Reduktion in ein 4:1(*E/Z*)-Gemisch ( $^1\text{H-NMR}$ ) der beiden  $C_{10}C_{11}$ -Olefine übergeführt, aus dem das *trans*-(*E*)-Isomer **23** (Sirup,  $[\alpha]_D^{20} 19$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) in 70% Ausbeute, bezogen auf das Sulfon **21**, abgetrennt werden kann (Schema 4).

Zur Anellierung der  $C_1-C_4$ -Einheit als Acetessigester-Derivat (Baustein **C** in Schema 1) wurden im Hinblick auf die Diastereoselektivität der Addition an die Carbonylgruppe von **24** sowie der  $\alpha,\gamma$ -Regioselektivität im Acetessigester mehrere Standardmethoden getestet. Die naheliegende Verwendung des Acetessigester-Dianions<sup>[15]</sup> unter erprobten Bedingungen<sup>[16]</sup> führten im Falle von **24** zu komplexen Gemischen; gleiches gilt für Versuche, den Bistrimethylsilylenolether<sup>[17]</sup> des Acetessigesters  $\text{TiCl}_4$ -induziert an **24** zu addieren, wobei auch umfangreiche Untersuchungen zur Variation der an anderen Systemen erfolgreichen<sup>[18]</sup> Bedingungen nicht weiterführten. Daher wurde zum Aufbau des Dihydro- $\alpha$ -pyron-Ringes schließlich das wohlseile<sup>[19]</sup> Trimethyl-1,3-dioxinon **25** evaluiert, das bislang zwar für Aldoladditionen nicht verwendet, jedoch in zwei Fällen (mit Pentyljodid<sup>[20a]</sup> und Chloracetylchlorid<sup>[20b]</sup>) vorwiegend terminal zum  $\gamma$ -Produkt alkyliert bzw. acyliert worden war. Die Umsetzungen von **24** mit dem durch Lithiumdiisopropylamid(LDA)-Deprotonierung von **25** generierten Lithium-dienolat in THF bei  $-78$  °C führt zu einem Gemisch der  $C_5$ -epimeren (ca. 2:1 zungunsten von **26**)  $\gamma$ - und  $\alpha$ -Addukte (3.5:1 nach  $^1\text{H-NMR}$ ); das erwünschte Produkt **26** (Sirup;  $[\alpha]_D^{20} -18$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) läßt sich durch überraschend problemlose Chromatographie in einer Ausbeute von 45%, bezogen

auf **24**, gewinnen. Zwar ist damit der Aldoladditions-Schritt **24**  $\rightarrow$  **26** präparativ nicht voll befriedigend, laufende Untersuchungen mit den Menthon-blockierten, enantioreinen Acetessigester-Analoga von **25**<sup>[21]</sup> weisen aber darauf hin, daß sowohl hinsichtlich der gewünschten Diastereoselektivität der Carbonyl-Addition, als auch der  $\alpha,\gamma$ -Regioselektivität am Acetessigester günstigere Ergebnisse erzielbar sind.



Schema 4. a)  $\text{PhSH}$ ,  $\text{KOtBu}$ ,  $\text{DMF}$ ,  $45$  °C,  $1$  h, 75%; b)  $(\text{PhSe})_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , 15%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ ,  $22$  °C,  $4$  h, 89%; c)  $\text{DMSO}$ ,  $(\text{COCl})_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78$  °C,  $15$  min, dann  $\text{Et}_2\text{Ni-Pr}_2$ , 90%; d)  $n\text{BuLi}$ ,  $\text{THF}$ ,  $-78$  °C,  $1$  h, dann  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $22$  °C,  $90$  min; e) 6 proz.  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{EtOAc}$  (2:1),  $-30$  °C,  $17$  h, 87% (für d + e); f)  $\text{HgCl}_2$ ,  $\text{HgO}$ ,  $\text{Aceton}/\text{H}_2\text{O}$  (2:1),  $50$  °C,  $16$  h, 65%; g)  $\text{LDA}$ ,  $\text{THF}$ ,  $-78$  °C,  $2$  h, 35%; h)  $0.1\text{ N NaOH}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $22$  °C,  $2$  h, dann  $2\text{ N HCl}$  bis  $\text{pH } 5$ ; i)  $(\text{MeO})_2\text{SO}_2$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Aceton}$ ,  $22$  °C,  $1$  h, 24% (für h + i); k)  $0.1\text{ N H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{EtOAc}$ ,  $22$  °C,  $6$  d, 71%.

Alkalische Verseifung der Estergruppierung in **26**, der sich beim Ansäuern spontan die Lactonisierung anschließt, und Standard-Methylierung liefert in 64% den in Form langer Nadeln kristallisierenden 3-Methylenolether **27** (Schema 4), der sich von **1b** nur durch zwei Schutzfunktionen unterscheidet. Die Röntgenstrukturanalyse<sup>[22]</sup> (Abb. 1) verdeutlicht nachhaltig strukturelle und konfigurative Integrität der Ver-

bindung. Die abschließende Deblockierung von **27**, Abspaltung des Silylrestes und Hydrolyse der Acetal-Gruppierung, erfolgte in einem Schritt durch Behandeln mit 0.1 N Schwefelsäure bei Raumtemperatur, was in 71% Ausbeute den 3-Methylenolether des ACRL-Toxins **1b** liefert, in kristalliner Form und einem  $[\alpha]_D^{20}$ -Wert von  $-42$  ( $c = 1$ , MeOH). Daß synthetisches **1b** mit dem aus ACRL-Toxin **1a** erhaltenen, bislang nur als Sirup charakterisierten Produkt  $[\alpha]_D^{20} = -26$  ( $c = 1$ , MeOH)<sup>[3b]</sup> identisch ist, beweisen die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR- sowie CD-spektroskopischen Daten<sup>[3,7]</sup>; dabei ist der nicht unwesentlich höhere Drehwert der synthetischen Probe zweifellos auf deren größere Reinheit, wodurch die Substanz auch kristallisierte, zurückzuführen.

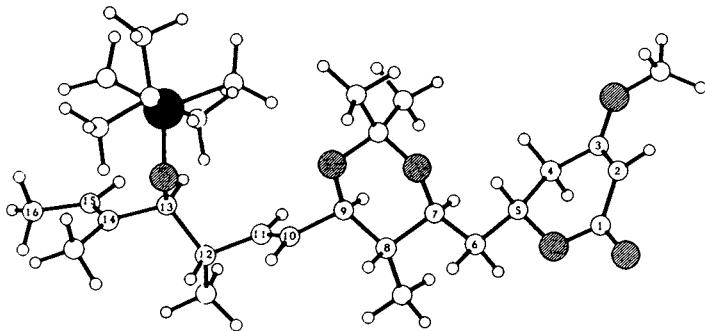


Abb. 1. Struktur des blockierten ACRL-Toxins **27**[22]. Mit Abständen von  $0.2 \text{ \AA}$  für O-1 und  $0.8 \text{ \AA}$  für C-5 von der vieratomigen Ringebene (C-1 bis C-4) liegt die Konformation des Dihydropyranon-Ringes zwischen einer Boot- ( $B_{0,5}$ ) und einer Briefumschlag-Konformation ( $E_s$ ).

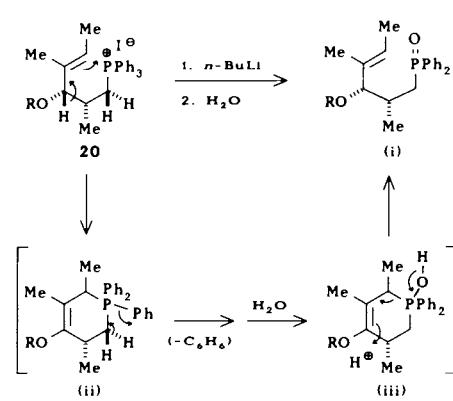
Fazit: Für ACRL-Toxin I, in Form seines stabilen Enolethers **1b**, wurde eine konvergente Synthese entwickelt, die die  $C_5-C_{10}$ - und  $C_{11}-C_{16}$ -Segmente in enantioreiner, kupplungsfähiger Form aus  $\alpha$ -D-Glucose aufbaut, und zwar beide über das Acetonid der 3-C-Methyl- $\alpha$ -D-allose. Die Bilanz der Synthese ist durchaus zufriedenstellend: 16% Gesamtausbeute für die dreizehn Stufen von Diacetonglucose zum  $C_5-C_{10}$ -Baustein (als  $C_5$ -Aldehyd) und 10% für die Herstellung des  $C_{11}-C_{16}$ -Segments (als  $C_{11}$ -Sulfon) aus demselben Edukt. Die  $C_1-C_4$ -Einheit wurde über eine Acetessigester-Derivat eingebbracht, die Verknüpfungsschritte erfolgten über Julia- und Aldol-Kupplung, was weitere sieben Stufen (15%) bis zum Zielmolekül **1b** erforderte. Damit ist erstmals ein präparativ gangbarer, hinsichtlich seiner Teilstücke variabler Weg zu Strukturen des Typs **1** aufgezeigt, der die Synthese von Analoga zum Studium der weitgehend ungeklärten Toxin-Wirkung ermöglicht. Bedeutsam aber auch ist die bei dieser Synthese gemachte Beobachtung, daß Alkyl(triphenyl)phosphoniumsalze mit einer 3-Alkoxy-4-en-Gruppierung im aliphatischen Rest „anomale“ deprotonieren, folglich für eine Wittig-Reaktion unbrauchbar sind, während die analogen Phenylsulfone in der Julia-Kupplung dieser Einschränkung nicht unterliegen.

Eingegangen am 24. Juni,  
veränderte Fassung am 16. Juli 1991 [Z 4745/6/7]

- [1] J. O. Whiteside, *Plant Dis. Rep.* 60 (1976) 326; K. Kohmoto, R. P. Scheffer, J. O. Whiteside, *Physiol. Biochem.* 69 (1979) 667; K. Kohmoto, T. Kohguchi, Y. Kondoh, H. Otani, S. Nishimura, S. Nakatsuka, T. Goto, *Proc. Jpn. Acad. Ser. B* 61 (1985) 269; K. Akimitsu, K. Kohmoto, H. Otani, S. Nishimura, *Plant Physiol.* 89 (1989) 9215.  
 [2] ACRL: Abkürzung für *Alternaria Citri Rough Lemon*.  
 [3] a) J. M. Gardner, Y. Kono, J. H. Tatum, Y. Suzuki, S. Takeuchi, *Agric. Biol. Chem.* 49 (1985) 1235; b) *Phytochemistry* 24 (1985) 2861; c) Y. Kono, J. M.

Gardner, K. Kobayashi, Y. Suzuki, S. Takeuchi, T. Sakurai, *ibid.* 25 (1986) 69.

- [4] Nach enantioselektiv, enantiospezifisch, enantio-angereichert und enantio-ökonomisch ist der Begriff enantiorein anstelle des längeren enantiomerenrein eine folgerichtige, wenn auch gewöhnungsbedürftige Bezeichnung (vgl. E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Chem. Eng. News* 68 (1990) Nr. 37, S. 2), die wir hinfest verwenden.  
 [5] F. Andersson, B. Samuelsson, *Carbohydr. Res.* 129 (1984) C 1.  
 [6] A. Rosenthal, M. Sprinzel, *Can. J. Chem.* 47 (1969) 3941.  
 [7] Alle neuen Verbindungen sind durch Elementaranalysen und durch  $^1\text{H}$ - (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren sowie Massenspektren charakterisiert. Beispielsweise **7**: farblose Kristalle,  $\text{Fp} = 49^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = 25$  ( $c = 2$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$ -NMR:  $\delta = 1.16$  (d, 3H; 3-Me), 1.35, 1.54 (je 3H;  $\text{CMe}_2$ ), 2.00 (ddq, 1H; 3-H), 4.08 (ddd, 1H; 4-H), 4.36 (dd, 1H; 5-H), 4.56 (dd, 1H; 5'-H), 4.59 (dd, 1H; 2-H), 5.85 (d, 1H; 1-H), 7.41, 8.08 (m, 5H;  $\text{C}_6\text{H}_5$ );  $J_{1,2} = 3.7$ ,  $J_{2,3} = 4.5$ ,  $J_{3,3\text{-Me}} = 6.8$ ,  $J_{1,4} = 10.3$ ,  $J_{4,5} = 5.4$ ,  $J_{4,5'} = 2.7$ ,  $J_{5,5'} = 12.2$  Hz. **9**: Sirup,  $[\alpha]_D^{20} = 85$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$ -NMR:  $\delta = 1.02$  (d, 3H; 3-Me), 1.50 (s, 6H;  $\text{CMe}_2$ ), 1.86 (ddq, 1H; 3-H), 3.91 (dd, 1H; 2-H), 3.92 (ddd, 1H; 4-H), 4.40 (dd, 1H; 5-H), 4.49 (dd, 1H; 5'-H), 7.43, 8.07 (m, 5H;  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 9.56 (d, 1H; 1-H);  $J_{1,2} = 2.0$ ,  $J_{2,3} = 11.0$ ,  $J_{3,3\text{-Me}} = 6.6$ ,  $J_{1,4} = 10.4$ ,  $J_{4,5} = 4.9$ ,  $J_{4,5'} = 2.6$ ,  $J_{5,5'} = 12.0$  Hz. **14**: farbloses Öl,  $\text{Kp} = 107^\circ\text{C}/0.03$  Torr;  $[\alpha]_D^{20} = -56.3$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$ -NMR:  $\delta = 1.16$  (d, 3H; 3-Me), 1.35, 1.51 (je 3H;  $\text{CMe}_2$ ), 2.00 (ddq, 1H; 3-H), 2.22 (s, 3H; 6-H<sub>3</sub>), 4.08 (d, 1H; 4-H), 4.58 (dd, 1H; 2-H), 5.91 (d, 1H; 1-H);  $J_{1,2} = 3.5$ ,  $J_{2,3} = 4.5$ ,  $J_{3,3\text{-Me}} = 6.8$ ,  $J_{3,4} = 10.6$  Hz. **16**: farblose Kristalle,  $\text{Fp} = 56^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = 19.3$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$ -NMR:  $\delta = 0.62$  (d, 3H; 2-Me), 1.55 (d, 3H; 4-Me), 1.55 (d, 3H; 6-H<sub>3</sub>), 1.85 (dddq, 1H; 2-H), 2.62 (s, 1H; 3-OH), 3.22 (s, 1H; 1-OH), 3.57 (dd, 1H; 1-H), 3.64 (dd, 1H; 1'-H), 3.79 (d, 1H; 3-H), 5.40 (qq, 1H; 5-H);  $J_{1,1'} = 10.8$ ,  $J_{1,2} = 7.9$ ,  $J_{1,2\text{-Me}} = 3.6$ ,  $J_{2,2\text{-Me}} = 7.0$ ,  $J_{2,3} = 9.1$ ,  $J_{4,4\text{-Me}} = 0.8$ ,  $J_{5,6} = 6.7$  Hz. **21**: Sirup;  $[\alpha]_D^{20} = -21$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$ -NMR:  $\delta = 0.08$ , -0.05 (je 3H;  $\text{SiMe}_2$ ), 0.79 (s, 9H;  $t\text{Bu}$ ), 0.99 (d, 3H; 2-Me), 1.52 (d, 3H; 4-Me), 1.56 (d, 3H; 6-H<sub>3</sub>), 2.19 (dddq, 1H; 2-H), 2.80 (dd, 1H; 1-H), 3.66 (dd, 1H; 1'-H), 4.07 (d, 1H; 3-H), 5.33 (qq, 1H; 5-H), 7.56, 8.04 (m, 5H;  $\text{C}_6\text{H}_5$ );  $J_{1,1'} = 13.9$ ,  $J_{1,2} = 10.5$ ,  $J_{1,2'} = 1.7$ ,  $J_{2,2\text{-Me}} = 6.8$ ,  $J_{2,3} = 9.4$ ,  $J_{5,6} = 6.9$ ,  $J_{5,8} = 1.3$  Hz. **27**: farblose Nadeln,  $\text{Fp} = 125^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -65$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$ -NMR:  $\delta = \dots$  0.12, -0.06 (2s, 6H;  $\text{SiMe}_2$ ), 0.72 (d, 3H; 8-Me), 0.77 (d, 3H; 12-Me), 0.81 (s, 9H;  $t\text{Bu}$ ), 1.31, 1.39 (2s, 6H;  $\text{CMe}_2$ ), 1.48 (s, 3H; 14-Me), 1.49 (m, 1H; 8-H), 1.52 (d, 3H; 16-H<sub>3</sub>), 1.94 (m, 2H; 6/6'-H), 2.28 (dddq, 1H; 12-H), 2.33 (dd, 1H; 4-H), 2.52 (ddd, 1H; 4'-H), 3.56 (d, 1H; 13-H), 3.63 (dd, 1H; 7-H), 3.69 (s, 3H; OMe), 3.80 (dd, 1H; 9-H), 4.59 (dddq, 1H; 5-H), 5.08 (d, 1H; 2-H), 5.24 (dd, 1H; 10-H), 5.27 (q, 1H; 15-H), 5.78 (dd, 1H; 11-H);  $J_{2,4} = 1.1$ ,  $J_{4,4'} = 17.1$ ,  $J_{4,5} = 3.9$ ,  $J_{4,5'} = 12.0$ ,  $J_{5,6} = 6.7$ ,  $J_{5,6'} = 4.8$ ,  $J_{6,6'} = 9.5$ ,  $J_{6,7} = 10.9$ ,  $J_{6,7'} = 4.8$ ,  $J_{7,7'} = 7.7$ ,  $J_{8,8\text{-Me}} = 6.6$ ,  $J_{8,8'} = 9.9$ ,  $J_{9,10} = 7.4$ ,  $J_{10,11} = 15.5$ ,  $J_{11,12} = 6.3$ ,  $J_{12,12\text{-Me}} = 6.8$ ,  $J_{12,12'} = 8.1$ ,  $J_{15,16} = 6.5$  Hz. **1b**: farblose Kristalle,  $\text{Fp} = 129$ –132  $^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -42$  ( $c = 1$ , MeOH); CD ( $c = 1$ , MeOH):  $\lambda_{\text{max}} = 245$  nm,  $\Delta\epsilon = -8.86$ ;  $^1\text{H}$ -NMR:  $\delta = 0.78$  (d, 3H; 8-Me), 0.82 (d, 3H; 12-Me), 1.59 (s, 3H; 14-Me), 1.62 (d, 3H; 16-H<sub>3</sub>), 1.67 (dddq, 1H; 8-H), 1.90 (ddd, 1H; 6-H), 2.00 (ddd, 1H; 6'-H), 2.31 (ddq, 1H; 12-H), 2.51 (dd, 1H; 4-H), 2.54 (dd, 1H; 4'-H), 3.63 (d, 1H; 13-H), 3.74 (s, 3H; OMe), 3.80 (ddd, 1H; 7-H), 3.98 (dd, 1H; 9-H), 4.70 (dddq, 1H; 5-H), 5.13 (s, 1H; 2-H), 5.44 (q, 1H; 15-H), 5.47 (dd, 1H; 10-H), 5.55 (dd, 1H; 11-H);  $J_{4,4} = 16.8$ ,  $J_{4,5} = 4.6$ ,  $J_{4,5'} = 10.3$ ,  $J_{5,6} = 6.2$ ,  $J_{5,6'} = 2.7$ ,  $J_{6,7} = 13.8$ ,  $J_{6,7'} = 8.4$ ,  $J_{6,8} = 7.0$ ,  $J_{7,8} = 7.3$ ,  $J_{8,8\text{-Me}} = 7.0$ ,  $J_{8,8'} = 7.9$ ,  $J_{9,10} = 7.3$ ,  $J_{10,11} = 15.1$ ,  $J_{11,12} = 7.7$ ,  $J_{12,2\text{-Me}} = 6.9$ ,  $J_{12,13} = 9.1$ ,  $J_{15,16} = 6.7$  Hz.
- [8] M. Fetizon, M. Jurion, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1972, 382; H. Redlich, B. Schneider, *Liebigs Ann. Chem.* 1983, 412.
- [9] M. Kinoshita, S. Mariyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 48 (1975) 2081.
- [10] Y. S. Cheng, W. L. Liu, S. Chen, *Synthesis* 1980, 223.
- [11] Die Isomerenverteilung wurde  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopisch durch Integration der 4-H-Signale ( $\delta_{4,4\text{-L}} = 4.70$ ,  $\delta_{4,4\text{-R}} = 4.04$ ) bestimmt, deren Zuordnung durch NOE-Experimente abgesichert wurde.
- [12] a) Einen Ansatzpunkt zur Erklärung dieser Schwierigkeiten erbrachte der Befund, daß **20** bei Behandlung mit Butyllithium in Hexamethylphosphor-



- säuretriamid (HMPA) oder THF/HMPA bei  $-78^{\circ}\text{C}$  in Abwesenheit einer Carbonyl-Komponente – das Diphenylphosphonoxid (i) liefert ( $\text{Fp} = 92^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = 5$  ( $\text{CHCl}_3$ ); 53%). Dieser bislang nicht dokumentierte, anomale Verlauf einer Phosphoniumsalz Deprotonierung hat seine Ursache möglicherweise darin, daß nicht  $\alpha$  zum Phosphor deprotoniert wird, sondern am allylischen, den Alkoxyrest tragenden C-Atom, was unter Partizipierung der 4,5-Doppelbindung das cyclische Intermediat (ii) bildet; die nachfolgende Eliminierung von Benzol, am pentavalenten Phosphor nicht ohne Analogie[12b], führt dann nach wäßriger Aufarbeitung zum Hydroxyphosphoran (iii), das unter Spaltung der P–C-Bindung, die den am besten resonanzstabilisierten Rest[12c] liefert, zu (i) abreagiert. Der anomale Verlauf der Deprotonierung scheint auf Alkenyl(triphenyl)phosphoniumsalze mit einer 3-Alkoxy-4-en-Gruppierung im aliphatischen Rest beschränkt zu sein, denn Verbindungen ohne 3-Alkoxygruppe deprotonieren normal und liefern glatt die erwünschten Olefinierungsprodukte[12d]; b) D. Seyerth, J. K. Heeren, W. B. Hughes Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **84** (1962) 1764; c) H. J. Bestmann, *Angew. Chem.* **77** (1965) 609; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **4** (1965) 583; d) vgl. z. B. H. J. Bestmann, K. H. Koschatzky, O. Vostrowsky, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 1478; J. Balsevich, *Can. J. Chem.* **61** (1983) 1053; K. Sato, O. Miyamoto, S. Inoue, F. Furusawa, Y. Matsushashi, *Chem. Lett.* **1983**, 725.
- [13] M. Julia, J. M. Paris, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4833; P. J. Kocienski, B. Lythgoe, S. Ruston, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1978**, 829; P. J. Kocienski, B. Lythgoe, I. Waterhouse, *ibid.* **1980**, 1045.
- [14] D. A. Evans, R. L. Dow, T. L. Shih, J. M. Takacs, R. Zahler, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 5290.
- [15] J. F. Wolfe, T. M. Haris, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **29** (1964) 3249; S. N. Huckin, L. Weiler, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 4835; *Can. J. Chem.* **52** (1974) 2157.
- [16] H. Meyer, D. Seebach, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 2261; T. Reffstrup, P. M. Boll, *Acta Chem. Scand. B* **30** (1976) 613; H. Achenbach, J. Witzke, *Z. Naturforschg. B* **35** (1980) 1459; Y. Tanabe, M. Miyakado, N. Ohno, H. Yoshioka, *Chem. Lett.* **1982**, 1543; W. C. Groutas, T. L. Huang, M. A. Stanga, M. J. Brubaker, M. K. Moi, *J. Heterocycl. Chem.* **22** (1985) 433.
- [17] P. Brownbridge, T. H. Chan, M. A. Brook, G. J. Kang, *Can. J. Chem.* **61** (1983) 688.
- [18] H. Hagiwara, K. Kimura, H. Uda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 860; W. S. Johnson, A. B. Kelson, J. D. Elliot, *Tetrahedron Lett.* **29** (1988) 3757.
- [19] Fluka Chemie AG, Buchs, Schweiz.
- [20] a) A. B. Smith, P. A. Levenberg, P. J. Jerris, R. M. Scarborough, Jr., P. M. Wovkulich, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 1501; b) J. Sakaki, Y. Sugita, M. Sato, C. Kaneko, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991** 434.
- [21] M. Demuth, A. Palomer, H.-D. Dhuna, A. K. Dey, C. Krüger, Y.-H. Tsay, *Angew. Chem.* **98** (1986) 1093; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **25** (1986) 1117.
- [22] Die Röntgenstrukturanalyse wurde von Prof. Dr. H. J. Lindner, Technische Hochschule Darmstadt, durchgeführt.

## Erzeugung, UV-VIS/Spektren und Reaktivitäten von Phenylcarbenium-Ionen in Trifluorethanol und Hexafluor-2-propanol, zum UV-Spektrum des Benzyl-Kations\*\*

Von Robert A. McClelland\*, Christopher Chan,  
Frances Cozens, Agnieska Modro und Steen Steenken\*

*Dorfman* und Mitarbeiter haben über Erzeugung und Reaktivität von  $\text{Ph}_3\text{C}^{\oplus}$ ,  $\text{Ph}_2\text{CH}^{\oplus}$  und  $\text{PhCH}_2^{\oplus}$  mit verschiedenen Nucleophilen in Chlorkohlenwasserstoffen als Lösungsmitteln berichtet<sup>[1–3]</sup>. Die Experimente wurden mit der Pulsradiolyse-Methode durchgeführt, wobei die oben genannten Kationen aus den primär gebildeten Radikalkationen durch Fragmentierung entstanden. Bei  $\text{Ph}_3\text{C}^{\oplus}$  und  $\text{Ph}_2\text{CH}^{\oplus}$  stimmten die Spektren der in den Pulsradiolyse-Experimenten beobachteten Transienten hervorragend mit denen der authentischen Kationen (in konzentrierten Säuren gemessen) über-

ein, so daß die Zuordnung eindeutig ist. Für  $\text{PhCH}_2^{\oplus}$  jedoch gibt es kein Absorptionspektrum in den klassischen Arbeiten. Der von *Dorfman* et al. beobachtete Transient hat ein Absorptionsmaximum bei 363 nm, und die Argumente, daß es sich dabei um  $\text{PhCH}_2^{\oplus}$  handele, basierten auf der Analogie zu  $\text{Ph}_3\text{C}^{\oplus}$  und  $\text{Ph}_2\text{CH}^{\oplus}$ , auf der Beobachtung der gleichen Spezies bei Verwendung unterschiedlicher Vorläufer und einer für Kationen charakteristischen Reaktivität mit Nucleophilen<sup>[4]</sup>. Wir haben nun, unter Verwendung der Laser-Blitzphotolyse ( $\lambda = 248$  nm), eine Reihe von substituierten Benzyl-Kationen in Trifluorethanol (TFE) und Hexafluor-2-propanol (HFIP) hergestellt. Unsere Ergebnisse zeigen, daß der von *Dorfman* et al. untersuchte Transient mit  $\lambda_{\text{max}} = 363$  nm wahrscheinlich nicht das Benzyl-Kation ist.

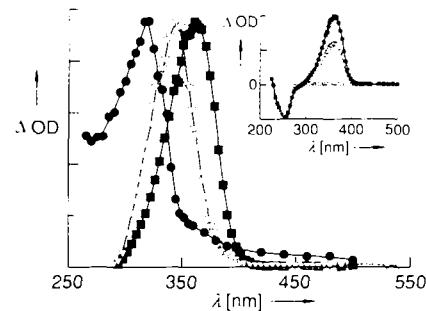
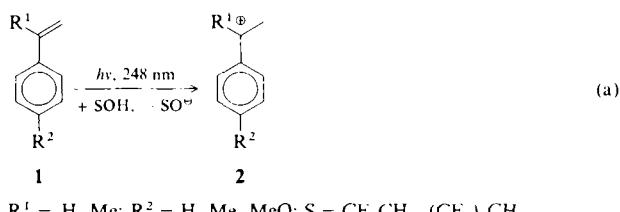


Abb. 1. Absorptionsspektren des *p*-Methoxycumyl- (in TFE, ■), des *p*-Methoxyphenethyl- (in TFE, Δ) und des *p*-Methoxybenzyl-Kations (in HFIP, ●). Die Vorläufer *p*-Methoxy- $\alpha$ -methylstyrol, *p*-Methoxystyrol und *p*-Methoxybenzyltrimethylammoniumtetrafluorborat wurden mit 20ns-Pulsen ( $\lambda = 248$  nm) belichtet und die Spektren 50 bis 100 ns nach dem Puls aufgenommen. Der Einschub zeigt Bildung und Verschwinden des Kations und den (permanenteren) Abbau der Muttersubstanz im Experiment mit *p*-Methoxy- $\alpha$ -methylstyrol bei 100 ns, 45  $\mu\text{s}$  und 500  $\mu\text{s}$  nach dem Puls.

Spektroskopische und Reaktivitätsdaten für die substituierten Benzyl-Kationen sind in Tabelle 1 zusammengefaßt, und in Abbildung 1 und 2 werden die Spektren der *p*-Methoxyphenalkyl-Kationen und des Phenethyl- und Cumyl-Kations gezeigt. Die Cumyl- (**2**,  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ) und Aryl-ethyl-Kationen (**2**,  $\text{R}^1 = \text{H}$ ) entstanden durch Protonierung der elektronisch angeregten Styrole **1** ( $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{H}$ ) durch das Lösungsmittel SOH [Gl. (a)]. Es hat sich gezeigt, daß diese



Reaktion, die bereits für *p*-Methoxystyrol in TFE beschrieben wurde<sup>[4, 5]</sup>, für Styrole in diesen fluorierten Alkoholen allgemein gültig ist. Das schwach nucleophile Solvens HFIP ist dabei besonders wirkungsvoll; es ermöglicht auch die Beobachtung hochreaktiver Kationen<sup>[6]</sup>. Die Benzyl-Kationen wurden durch Photoheterolyse geeigneter Vorläufer hergestellt, das *p*-Methoxybenzyl-Kation aus *p*-Methoxybenzyltrimethylammoniumtetrafluorborat<sup>[7, 8]</sup> oder *p*-Methoxybenzylchlorid und das *p*-Methylbenzyl-Kation aus *p*-Methylbenzylchlorid oder -bromid [Gl. (b)]. In diesen Fällen wurden auch die aus der konkurrierenden Photohomolyse<sup>[4, 7, 8]</sup> entstandenen Radikale beobachtet [Gl. (c)].

[\*] Prof. Dr. R. A. McClelland, C. Chan, F. Cozens, Dr. A. Modro  
Department of Chemistry, University of Toronto  
Toronto, Ontario, MSS 1A1 (Kanada)

Prof. Dr. S. Steenken  
Max-Planck-Institut für Strahlenchemie  
Stiftstraße 34 36, W-4330 Mülheim an der Ruhr

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Petroleum Research Fund (verwaltet von der Am. Chem. Soc.) und vom Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada gefördert.