

Phosphorhaltige Kohlenhydrate, IX¹⁾

Synthese von (1*S*)-D-Arabit-1-phosphonsäure-dialkylester und dessen Derivaten

Hans Paulsen* und Helmut Kuhne

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Hamburg,
D-2000 Hamburg 13, Papendamm 6

Eingegangen am 14. März 1974

2,3:4,5-Di-*O*-isopropyliden-*D*-arabinose (**1**) reagiert mit Dimethylphosphit zu (1*S*)-2,3:4,5-Di-*O*-isopropyliden-*D*-arabit-1-phosphonsäure-dimethylester (**2a**), der selektiv in eine Reihe partiell blockierter Derivate und in freie (1*S*)-*D*-Arabit-1-phosphonsäure (**6**) überführbar ist. Durch Abbau des Derivates **4** ist (4*S*)-1,2-*O*-Isopropyliden-*D*-threofuranose-4-phosphonsäure-dimethylester (**16a**) zu erhalten. Die Konfiguration am C-1 von **2a** wurde durch NMR-Studien an dem acyclischen Pentaacetat **8** und dem cyclischen Phosphonat **16b** ermittelt.

Phosphorus-containing Carbohydrates, IX¹⁾

Synthesis of (1*S*)-Dialkyl-*D*-arabitol-1-phosphonate and its Derivatives

2,3:4,5-Di-*O*-isopropylidene-*D*-arabinose (**1**) reacts with dimethylphosphite to yield (1*S*)-dimethyl-2,3:4,5-di-*O*-isopropylidene-*D*-arabitol-1-phosphonate (**2a**), which is transformed selectively into a series of partial blocked derivatives and into the free (1*S*)-*D*-arabitol-1-phosphonic acid (**6**). By degradation of the derivative **4** (4*S*)-dimethyl-1,2-*O*-isopropylidene-*D*-threofuranose-4-phosphonate (**16a**) is obtained. The configuration at C-1 of **2a** was elucidated by n. m. r. studies of the acyclic pentaacetate **8** and the cyclic phosphonate **16b**.

Das Interesse an mit Kohlenhydratresten verknüpften α -Hydroxy- und α -Aminophosphonaten, die eine schwer spaltbare C—P-Bindung enthalten, ist nach Auffindung des Antibiotikums Phosphonomycin²⁾ und der α -Aminoäthanphosphonsäure³⁾ in Protozoen erheblich gewachsen. In der vorliegenden Arbeit wird die Synthese von α -Hydroxyphosphonaten von acyclischen Zuckern nach der *Abramov*-Reaktion beschrieben. Bei cyclischen Ulosen hatten wir diese Reaktion bereits zur Darstellung cyclischer α -Hydroxyphosphonate mit Erfolg angewendet^{4,5)}. Die dabei am neu gebildeten chiralen C-Atom auftretenden stereochemischen Fragen ließen sich hierbei

¹⁾ VIII. Mitteil.: H. Paulsen und J. Thiem, Chem. Ber. 106, 3850 (1973).

²⁾ D. Hendlin, E. O. Stapley, M. Jackson, H. Wallick, A. K. Miller, F. J. Wolf, T. W. Miller, L. Chalet, F. M. Kahan, E. L. Foltz und H. B. Woodruff, Science 166, 122 (1969).

³⁾ M. Horiguchi und M. Kandatsu, Nature (London) 184, 901 (1959).

⁴⁾ H. Paulsen und W. Greve, Chem. Ber. 106, 2124 (1973).

⁵⁾ L. Evelyn, L. D. Hall, L. Lynn, P. R. Steiner und D. H. Stokes, Carbohydr. Res. 27, 21 (1973).

relativ einfach lösen. Sehr viel problematischer ist die Zuordnung der Stereoisomeren bei den offenkettigen α -Hydroxyphosphonaten. Bei dem ersten von *Alexander* und *Barthel*^{6,7)} durch Umsetzung von Pentaacetyl-*al-D*-glucose mit Dimethylphosphit erhaltenen Zuckerphosphonat vom hier beschriebenen Typ blieb die Frage der Stereoisomerie auch unberührt.

Ein geeignetes Ausgangsprodukt für eine *Abramov*-Reaktion ist die 2,3:4,5-Di-*O*-isopropyliden-*D*-arabinose (**1**), die nach einer verbesserten Variante durch partielle Hydrolyse⁸⁾ von 1,2:3,4:5,6-Tri-*O*-isopropylidenmannit zu 3,4:5,6-Di-*O*-isopropyliden-*D*-mannit und anschließende Perjodatspaltung auch in größeren Mengen verfügbar ist. Mit Dimethylphosphit reagiert **1** bei Gegenwart von katalytischen Mengen Natriummethylat zu über 80% zum kristallinen Phosphonat **2a**. Auch mit anderen Dialkylphosphiten läßt sich die Umsetzung in gleicher Weise durchführen. Diäthylphosphit liefert entsprechend **2b**, während bei Estern mit größeren Gruppen, wie Diisopropylphosphit und Diphenylphosphit, die Ausbeute an **2c** bzw. **2d** erheblich geringer ist.

Bei der Darstellung des α -Hydroxyphosphonats **2** wird am C-1 der Zuckerkette ein neues chirales Zentrum gebildet, so daß bei der Reaktion das Auftreten von zwei Isomeren zu erwarten ist. Zur Überprüfung des Isomerenverhältnisses wurde für einen gaschromatographischen Test sowohl kristallines **2a** als auch der Reaktionsansatz von **2a** in das Acetat **3a**, den Trimethylsilyläther **3b** und in das Trifluoracetat **3c** übergeführt. Die gaschromatographische Analyse aller drei Derivate führte zu dem Ergebnis, daß nur ein Isomeres gebildet worden war. Die Kondensation von **1** zum Phosphonat **2a** verläuft somit weitgehend stereoselektiv. Das als Hauptprodukt ausschließlich isolierte Isomere besitzt am C-1 die *S*-Konfiguration. Die detaillierte Konfigurationsermittlung wird im weiteren Teil der Arbeit erörtert.

Mit dem Phosphonat **2a** ließen sich eine Reihe selektiver Deblockierungsschritte durchführen. Mit Essigsäure (70proz., 20°C) wird nur eine Isopropylidengruppe abgespalten und man erhält die 2,3-Monoisopropyliden-Verbindung **4**.

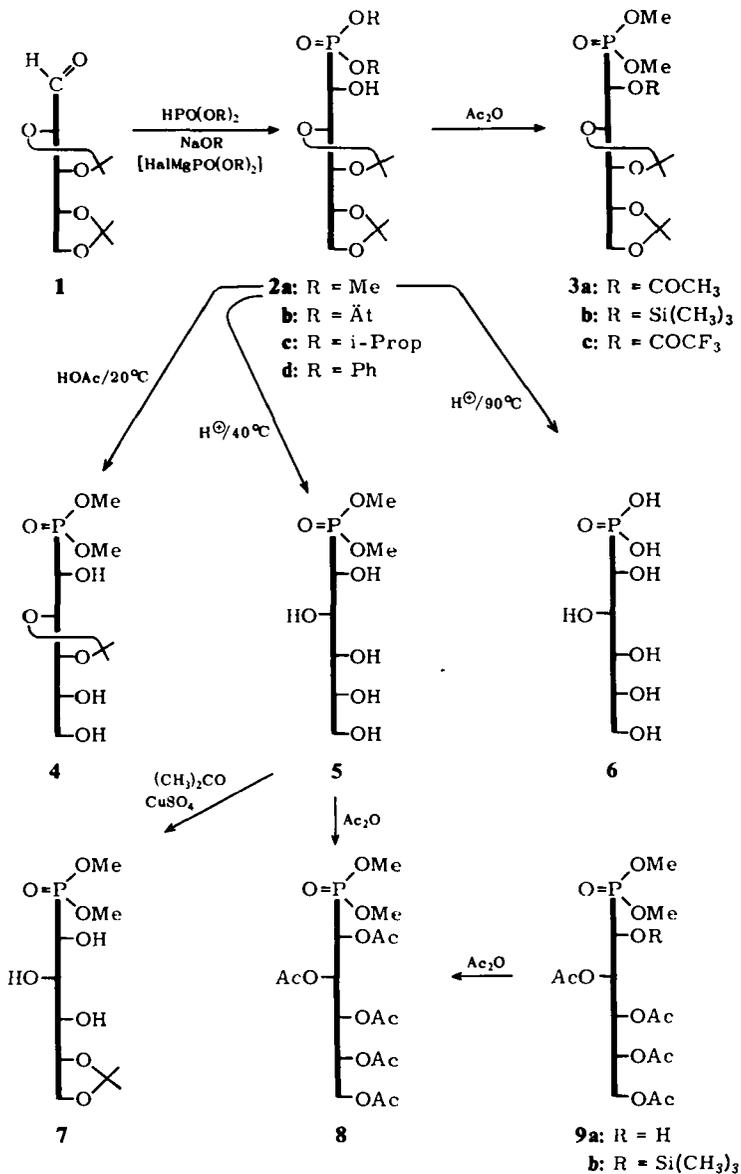
Hydrolyse von **2a** mit stark saurem Ionenaustauscher bei 40°C liefert dagegen das entblockierte Phosphonat **5**. Setzt man das Phosphonat **5** mit Aceton/CuSO₄ um, so erfolgt schnelle Acetalblockierung dort, wo sonst bei der Hydrolyse am leichtesten gespalten wird. Auf diese Weise ist auch die 4,5-Monoisopropyliden-Verbindung **7** zugänglich. Die völlig entblockierte Phosphonsäure **6** kann durch direkte Behandlung von **2a** mit stark saurem Ionenaustauscher bei 90°C erhalten werden. Die freie Säure **6** kristallisiert bei längerem Stehenlassen an der Luft.

Acetylierung des freien Phosphonats **5** liefert ein Pentaacetat **8**. Dieses Pentaacetat ist für einen Vergleichstest von Interesse, der gaschromatographisch durchgeführt wurde. 2,3,4,5-Tetra-*O*-acetyl-*al-D*-arabinose läßt sich ebenfalls mit Dimethylphosphit nach *Abramov*, allerdings mit Triäthylamin-Katalyse, umsetzen zu **9a**. Das Reaktionsgemisch wurde sofort nachacetyliert und gaschromatographisch mit **8** verglichen:

6) *B. H. Alexander* und *W. F. Barthel*, *J. Org. Chem.* **23**, 101 (1958).

7) *Y. A. Zhdanov* und *L. A. Uzlava*, *J. Gen. Chem. USSR* **40**, 2124 (1970); *Zh. Obshch. Khim.* **40**, 2138 (1970) (russ.) [*C. A.* **74**, 42579d (1970)]. — *Y. A. Zhdanov*, *L. A. Uzlava* und *Z. I. Glebova*, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **197**, 1331 (1971) [*C. A.* **75**, 36558a (1971)].

8) *J. English* und *P. H. Griswold*, *J. Amer. Chem. Soc.* **70**, 1390 (1948).

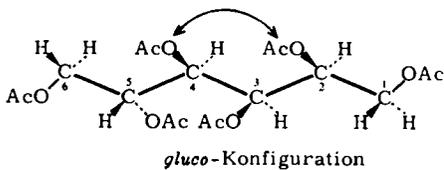
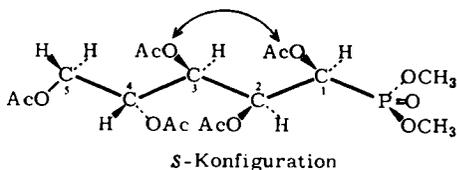
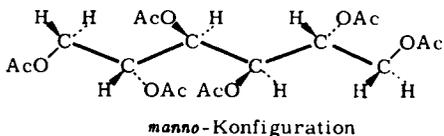
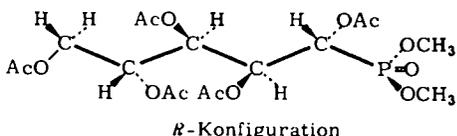


beide Produkte waren identisch. Die Einheitlichkeit von **9a** wurde durch Überführung in den Trimethylsilyläther **9b** überprüft, der im Gaschromatogramm nur eine Substanz anzeigte. Hieraus ist zu schließen, daß die *Abramov*-Reaktion von 2,3,4,5-Tetra-*O*-acetyl-*al*-D-arabinose ebenfalls weitgehend stereoselektiv abläuft und das hierbei gebildete Hauptprodukt die gleiche Konfiguration an C-1 besitzt wie im Phosphonat **2a**.

Konfigurationszuordnung an C-1

Die Ermittlung der Konfiguration an C-1 von **2a** stößt insofern auf Schwierigkeiten, als die Kopplungen von 1-H mit anderen Protonen oder dem Phosphor zu diesem Problem keine Information beitragen können. Detaillierte Untersuchungen von *Bonner* und *Inch*⁹ über die Umsetzung von 2,3:4,5-Di-*O*-isopropyliden-D-arabinose (**1**) mit Grignardreagenzien ergaben, daß hierbei bevorzugt ein Produkt der *gluco*-Konfiguration gebildet wird, die der *S*-Konfiguration in **2a** entsprechen würde. Man kann **1** auch mit Komponenten, die Grignardreagenzien vergleichbar sind, zu α -Hydroxyphosphonaten umsetzen. So liefert **1** mit $\text{BrMgPO}(\text{OCH}_3)_2$ ein Phosphonat **2a** und mit $\text{BrMgPO}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ ein Phosphonat **2b**¹⁰. Beide Substanzen sind mit den direkt nach *Abramov* erhaltenen Verbindungen identisch. Analogiegründe sprechen demnach für *S*-Konfiguration am C-1 von **2a**. Wendet man auf die Reaktion von **1** mit Dimethylphosphit die *Cram*sche Regel¹¹ an, so ist auch eine bevorzugte Bildung des *S*-Isomeren zu erwarten.

Ein NMR-spektroskopischer Strukturbeweis ist bei dem Pentaacetat **8** möglich, da inzwischen ein reiches Untersuchungsmaterial über bevorzugte Konformationen von offenkettigen Zuckern vorliegt¹²⁻¹⁴. Danach wird, wenn keine 1,3-Wechselwirkungen auftreten, bevorzugt eine planare Zickzackanordnung eingenommen. Dieser Fall liegt z. B. in der *manno*-Konfiguration vor. Die Zickzackkonformation wird in Formel **12** für das Mannihexaacetat angegeben¹⁴. In der *gluco*-Konfiguration tritt, wie an dem Sorbit-Derivat **10** zu erkennen ist, eine 1,3-Wechselwirkung zwischen

**10****11****12****13**

2-OAc und 4-OAc ein, was dazu führt, daß die Zickzackkette abgelenkt wird zu einer „Sichel“-Konformation, um so der 1,3-Wechselwirkung auszuweichen¹⁴. Der Übergang von einer Zickzackform in eine Sichelform macht sich in einer charakteristischen

⁹ *W. A. Bonner*, *Advan. Carbohyd. Chem.* **6**, 251 (1951); *T. D. Inch*, *R. V. Ley* und *P. Rich*, *J. Chem. Soc. C* **1968**, 1693.

¹⁰ *J. Thiem*, Dissertation, Univ. Hamburg 1972.

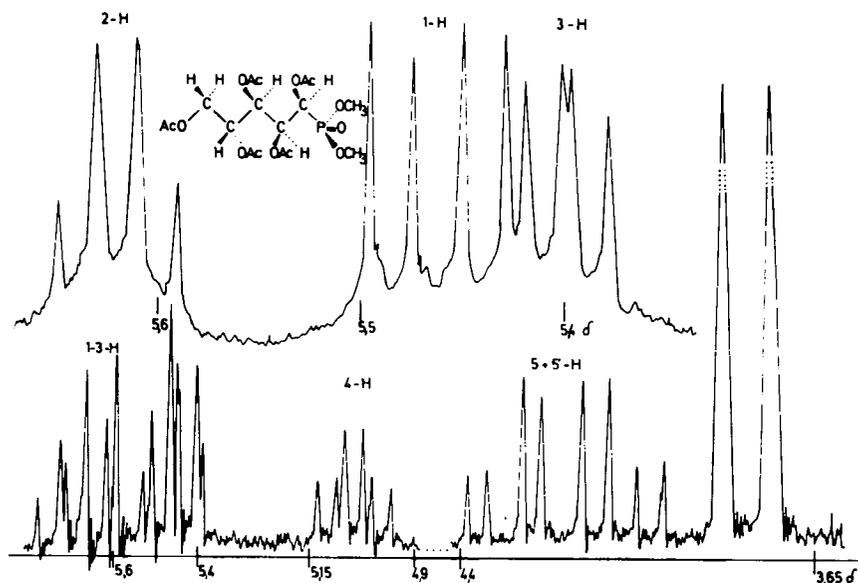
¹¹ *D. J. Cram* und *F. A. Abd El Hafez*, *J. Amer. Chem. Soc.* **74**, 5828 (1952); *D. J. Cram* und *K. R. Kopecky*, *J. Amer. Chem. Soc.* **81**, 2748 (1959).

¹² *D. Horton* und *J. D. Wander*, *Carbohyd. Res.* **10**, 279 (1969); **15**, 271 (1970).

¹³ *G. A. Jeffrey* und *H. S. Kim*, *Carbohyd. Res.* **14**, 207 (1970).

¹⁴ *S. J. Angyal*, *R. LeFur* und *D. Gagnaire*, *Carbohyd. Res.* **23**, 121, 135 (1972).

Änderung der Protonenkopplungskonstanten bemerkbar und ist für **10** und **12** sehr genau untersucht worden¹⁴). Die beiden möglichen Isomeren des Pentaacetates **8** sind in **11** und **13** wiedergegeben. Sie lassen sich, wie erkennbar, gut mit **10** und **12** vergleichen. In der *R*-Konfiguration **13** sollte weitgehend eine Zickzackform, in der *S*-Konfiguration dagegen eine abgebogene Sichelform vorliegen, da eine 1,3-Wechselwirkung zwischen 1-OAc und 3-OAc auftritt. Die Kopplungskonstanten von **8** müßten demnach mit denen von **10** und **12** verglichen werden.



Unten: 100-MHz-¹H-NMR-Spektrum des (1*S*)-1,2,3,4,5-Penta-*O*-acetyl-D-arabitol-1-phosphonsäure-dimethylesters (**8**) in CDCl₃.

Links oben: Ausschnitt aus dem 270-MHz-¹H-NMR-Spektrum von **8** zeigt die erhöhte Auflösung der Protonen 1-H, 2-H und 3-H. (Innerer Standard TMS)

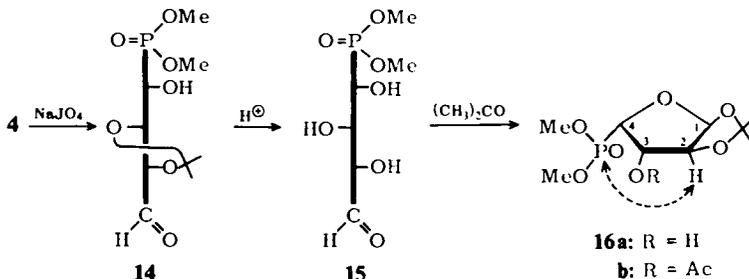
Aus dem 100-MHz-NMR-Spektrum von **8** (Abb.) sind zwar aus den Signalen von 4-H und von 5-H + 5'-H die entsprechenden Kopplungen zu entnehmen, jedoch ist der interessierende Bereich der Protonen 1-H bis 3-H durch zusätzliche Protonen-Phosphorkopplungen äußerst komplex und nicht analysierbar. Durch ein 270-MHz-NMR-Spektrum (Ausschnitt links oben der Abb.) kann dieser Bereich jedoch so weit aufgelöst werden, daß eine Analyse erster Ordnung möglich ist und die Kopplungen von 1-H, 2-H und 3-H ermittelbar werden. Setzt man die gefundenen Kopplungskonstanten von **8** mit den vergleichbaren Werten von **10** und **12** in Beziehung, so ergibt sich das folgende Bild:

10 :	$J_{2,3}$ 6.4	$J_{3,4}$ 4.3	$J_{4,5}$ 6.8	$J_{5,6}$ 3.6	$J_{5,6'}$ 5.6 ¹⁴
12 :	$J_{2,3}$ 9.0	$J_{3,4}$ 2.2	$J_{4,5}$ 9.0	$J_{5,6}$ 2.6	$J_{5,6'}$ 5.3 ¹⁴
8 :	$J_{1,2}$ 5.7	$J_{2,3}$ 4.9	$J_{3,4}$ 6.1	$J_{4,5}$ 4.0	$J_{4,5'}$ 6.0

Die beiden interessierenden Kopplungskonstanten, die bei einem Abbiegen einer Zickzackform in die Sichelform signifikant verändert werden, sind von **10** und **12** die

Kopplungen $J_{3,4}$ und $J_{4,5}$. So ist für die bevorzugte Zickzackform vor allem die hohe Kopplung $J_{4,5}$ 9.0 Hz und kleine Kopplung $J_{3,4}$ 2.2 Hz charakteristisch. Hiermit zu vergleichen sind die Kopplungen $J_{2,3}$ und $J_{3,4}$ von **8**. Es ist zu erkennen, daß diese Werte denen der *gluco*-Form **10** recht nahe kommen und eindeutig von denen der *manno*-Form **12** abweichen. Aus diesen Befunden geht hervor, daß im Phosphonat **8** die der *gluco*-Form **10** entsprechende *S*-Konfiguration **11** vorliegt.

Es wurde auch versucht, auf chemischem Wege durch Cyclisierungsreaktionen Informationen zur Frage der Konfiguration der Phosphonatgruppe zu gewinnen. Hierbei wurde das interessante 4-Phosphonat der Threose **16** synthetisiert. Die 2,3-Monoisopropyliden-Verbindung **4** läßt sich mit Perjodat zum Aldehyd **14** abbauen. In **14** ist aus sterischen Gründen keine Cyclisierung zum Halbacetal möglich. Der durch saure Hydrolyse aus **14** gewinnbare Aldehyd **15** kann jedoch ein cyclisches Halbacetal bilden. Dieses ließ sich aber nicht direkt isolieren. Der Hydrolysenansatz wurde daher unmittelbar mit Aceton bei Gegenwart von $\text{CuSO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$ umgesetzt. Hierbei entsteht (4*S*)-1,2-*O*-Isopropyliden-D-threofuranose-4-phosphonsäure-dimethylester (**16a**), der in kristallisierter Form gewinnbar ist.



Besser als das NMR-Spektrum von **16a** ist das NMR-Spektrum des Acetylierungsproduktes **16b** zu analysieren. Man findet die normale Kopplung $J_{1,2}$ 3.7 Hz für 1,2-Isopropylidenfuranosen. Die Kopplung $J_{2,3} < 0.5$ Hz ist klein, wie es für eine *trans*-Anordnung von 2-H zu 3-H zu erwarten ist. Für die Kopplung $J_{3,4}$ findet man einen mittleren Wert von 3.2 Hz; die Kopplung $J_{3,p} < 0.5$ ist dagegen sehr klein. Beides spricht dafür, daß 4-H *cis* zu 3-H und der Phosphor *trans* zum 3-H angeordnet ist, was mit einer *S*-Konfiguration am C-4 der Threose **16** übereinstimmt. Für die *S*-Konfiguration spricht ferner eine bemerkenswert hohe Fernkopplung zwischen dem Phosphor und 2-H von ${}^4J_{2,p}$ 3.5 Hz. Diese Kopplung sollte dann auftreten, wenn der Phosphor und 2-H *cis* zueinander angeordnet sind, bzw., wenn das Segment P—C—C—C—H eine *W*-Anordnung einnimmt⁴⁾. Eine derartige Anordnung liegt vor, wenn am C-4 *S*-Konfiguration vorliegt und der Furanosering eine Twistkonformation 2T_3 einnimmt, bei der C-2 nach oberhalb und C-3 nach unterhalb der Ringebene abgedrängt ist. Eine *S*-Konfiguration am C-4 der Threose **16** entspricht einer *S*-Konfiguration am C-1 des Phosphonats **2a**, so daß auch hier volle Übereinstimmung festzustellen ist.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung der Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Alle Reaktionen wurden dünn-schichtchromatographisch auf Kieselgel oder Cellulose verfolgt. Laufmittel: Äther (A), Essigester (B), Äther/Petroläther (60–70°C) 1:1 (C), Benzol/Aceton 4:3 (D), Benzol/Äthanol/Wasser 50:45:5 (E), Butanol/Eisessig/Wasser 4:1:1 (F), Pyridin/Essigester/Eisessig/Wasser 5:5:1:3 (G). Anfärbung mit 2proz. Lösung von *N,N*-Dimethyl-*p*-phenylendiamin · 2HCl in 20proz. Schwefelsäure, 2proz. natriumcarbonatalkalischer Kaliumpermanganatlösung, 50proz. Schwefelsäure. ¹H-NMR: Varian T 60, HA 100 und Bruker 270 (supraleitend). Konz. 20–50 mg/0.5 ml. Entkopplungsversuche nach der „Frequency-sweep“-Methode. ³¹P-NMR: Varian HA 60 in CHCl₃ und H₂O, externer Standard P₄O₆, δ = –112.5 ppm. Optische Drehungen: Perkin-Elmer Polarimeter 141 in 10-cm-Küvetten.

Für die gaschromatographischen Analysen wurde das Perkin-Elmer-Gerät (F20) verwendet. Gepackte Säulen (2 m) 2.5% Nitrilsilicongummi auf Chromosorb G, 80–100 mesh (XE 60). Alle Acetyl-, Silyl- und Trifluoracetylverbindungen für die Gaschromatographie wurden nach folgenden allgemeinen Vorschriften dargestellt.

Acetylierung: Die Verbindungen wurden in Pyridin unter Rühren bei Raumtemp. mit Acetanhydrid versetzt. Nach Rühren über Nacht wurden Pyridin und Essigsäure i. Vak. abgezogen und zur Entfernung der Reste mit Toluol nachdestilliert.

Silylierung (Verb. 3b, 9b): Die Verbindungen wurden in Pyridin mit 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan und drei Tropfen Chlortrimethylsilan versetzt und nach 3 h Stehen vom Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wurde eingengt, der Rückstand mit Benzol extrahiert und wieder eingengt.

Trifluoracetylierung (Verb. 3c): Die Verbindungen wurden in einem Überschuß Trifluoracetanhydrid gelöst und 3 h bei Raumtemp. belassen. Es wurde i. Vak. überschüssiges Trifluoracetanhydrid und entstandene Trifluoressigsäure abdestilliert.

(1*S*)-2,3:4,5-Di-*O*-isopropyliden-*D*-arabit-1-phosphonsäure-dimethylester (2a)

a) 100 mg 2,3:4,5-Di-*O*-isopropyliden-*D*-arabinose (1)⁸⁾ wurden mit 100 mg Dimethylphosphit gut durchgemischt und drei Tropfen Natriummethylat (10proz. in Methanol) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung erhitzt sich stark. Nach dem Abkühlen begannen sich Kristalle abzuscheiden, bis der gesamte Ansatz erstarrte. Der Kristallkuchen wurde zerstoßen, mit Äther gewaschen und filtriert. Anschließend wurde aus Äther oder Aceton umkristallisiert. Ausb. 127 mg (86%). Schmp. 164.5–166°C, [α]_D²⁰ = +18.3° (c = 2.5 in CHCl₃).

C₁₃H₂₅O₈P (340.3) Ber. C 45.92 H 7.41 P 9.13 Gef. C 45.75 H 7.46 P 9.15

b) 1.0 g 1 in 50 ml absol. Äther wurde unter Stickstoff mit 2 Moläquiv. Brommagnesiumdimethylphosphit versetzt. Der Ansatz wurde über Nacht bei Raumtemp. gerührt und anschließend 3 h unter Rückfluß erhitzt. Zur Hydrolyse des Magnesiumadduktes wurde mit Ammoniumchloridlösung versetzt und gerührt. Die ätherische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase fünfmal mit je 10 ml Benzol extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und ergaben nach dem Einengen i. Vak. 405 mg Sirup, der ohne Reinigung weiterverarbeitet wurde. 100 mg des Sirups wurden, wie unter 3a beschrieben, acetyliert. Die so erhaltene Verbindung war mit 3a identisch.

(1*S*)-2,3:4,5-Di-*O*-isopropyliden-*D*-arabit-1-phosphonsäure-diäthylester (2b): 500 mg 1 wurden mit 500 mg Diäthylphosphit gut vermischt und fünf Tropfen Natriumäthylat (10proz. in Äthanol) zur Einleitung der Reaktion zugefügt. Die Aufarbeitung wie unter 2a ergab 490 mg (63%). Schmp. 124–125°C, [α]_D²⁰ = +12.9° (c = 1.13 in CHCl₃).

C₁₅H₂₉O₈P (368.4) Ber. C 48.95 H 7.94 P 8.43 Gef. C 49.01 H 8.17 P 8.07

(1S)-2,3:4,5-Di-O-isopropyliden-D-arabit-1-phosphonsäure-diisopropylester (**2c**): 500 mg **1** wurden mit 500 mg Diisopropylphosphit versetzt und fünf Tropfen Natriumisopropylat (10proz. in Isopropylalkohol) hinzugegeben. Nach längerem Stehenlassen schied sich die kristalline Verbindung ab, die abgesaugt und aus Aceton/Äther umkristallisiert wurde. Ausb. 404 mg (47%). Schmp. 116–118°C, $[\alpha]_D^{20} = +14.5^\circ$ ($c = 1.10$ in CHCl_3).

$\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{O}_8\text{P}$ (396.4) Ber. C 51.56 H 8.40 P 7.84 Gef. C 50.82 H 8.51 P 7.50

(1S)-2,3:4,5-Di-O-isopropyliden-D-arabit-1-phosphonsäure-diphenylester (**2d**): 500 mg **1** wurden mit 600 mg Diphenylphosphit versetzt und 20 Tropfen Natriumphenolat (10% in Phenol) zugegeben. Nach mehr als drei Monaten kristallisierte hieraus **2d**. Die Verbindung wurde aus Äther umkristallisiert. Ausb. 340 mg (34%). Schmp. 105–108.5°C, $[\alpha]_D^{20} = +17.3^\circ$ ($c = 1.25$ in CHCl_3).

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{O}_8\text{P}$ (464.4) Ber. C 59.53 H 6.30 P 6.69 Gef. C 59.03 H 6.06 P 6.13

(1S)-1-O-Acetyl-2,3:4,5-di-O-isopropyliden-D-arabit-1-phosphonsäure-dimethylester (**3a**): 100 mg **2a** in 10 ml absol. Pyridin wurden unter Rühren bei Raumtemp. mit 100 mg Acetanhydrid versetzt. Der Ansatz wurde über Nacht gerührt, bei Raumtemp. i. Vak. eingeengt und so lange mit Toluol abgedampft, bis Essigsäure und Pyridin vollständig entfernt waren. Der Sirup wurde in Chloroform aufgenommen, mit Aktivkohle gereinigt, filtriert und eingeengt. Ausb. 93 mg Sirup (83%). Retentionszeit auf einer XE-60-Säule bei 180°C 53 min. $[\alpha]_D^{20} = +21.3^\circ$ ($c = 1.23$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1-H δ 5.84 q, 2-H 4.76 o, 3-H, 4-H, 5-H und 5'-H 4.46–4.21 m, 1-OAc 2.45 s, Isoprop. 1.70 und 1.60 s, P–O– CH_3 3.80 und 3.72 d ppm. $J_{1,2}$ 2.0, $J_{2,3}$ 3.0, $J_{1,P}$ 12.4, $J_{2,P}$ 7.2 Hz.

$\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_9\text{P}$ (382.3) Ber. C 47.16 H 7.12 P 8.12 Gef. C 47.36 H 7.08 P 7.83

(1S)-2,3-O-Isopropyliden-D-arabit-1-phosphonsäure-dimethylester (**4**): 1 g **2a** wurde 17 h bei Raumtemp. mit 70proz. Essigsäure gerührt. Die Hydrolyse wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Es wurde eingeengt und die noch verbliebene Essigsäure durch Abdampfen mit Toluol entfernt. Der erhaltene Sirup wurde aus Aceton/Äther/Petroläther (60–70°C) umkristallisiert. Ausb. 650 mg (73%). Schmp. 96–98°C, $[\alpha]_D^{20} = +8.15^\circ$ ($c = 1.35$ in Essigsäure).

$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{O}_8\text{P}$ (300.2) Ber. C 40.03 H 7.06 P 10.34 Gef. C 40.16 H 7.02 P 11.23

(1S)-D-Arabit-1-phosphonsäure-dimethylester (**5**): 4.0 g **2a** wurden in 50 ml Wasser suspendiert (Substanz ist hydrophob) und mit 1 g Levatit S 100 H^+ versetzt. Der Ansatz wurde 4 h bei 40°C gerührt und filtriert. Das Filtrat wurde eingeengt. Der Sirup begann nach 2 Monaten an der Luft zu kristallisieren. Umkristallisation aus Aceton. Ausb. 2.3 g (75%). Schmp. 145–147.5°C, $[\alpha]_D^{20} = +4.2^\circ$ ($c = 1.0$ in H_2O).

$\text{C}_7\text{H}_{17}\text{O}_8\text{P}$ (260.2) Ber. C 30.24 H 5.07 P 8.21 Gef. C 30.11 H 5.14 P 7.98

(1S)-D-Arabit-1-phosphonsäure (**6**): 5 g **2a** wurden 17–20 h bei 90°C mit 1 g Levatit S 100 H^+ gerührt. Es wurde vom Ionenaustauscher abfiltriert und i. Vak. eingeengt. Aus dem Sirup schied sich nach ungefähr 1 Jahr beim Stehenlassen an der Luft Kristalle ab. Eine gleichbehandelte Probe, die gefriergetrocknet und im Exsikkator über P_4O_{10} aufbewahrt worden war, kristallisierte erst, als das Trockenmittel entfernt wurde und Luft hinzutreten konnte. Ausb. 3.7 g. Schmp. 143–145°C, $[\alpha]_D^{20} = -0.4^\circ$ ($c = 1.0$ in H_2O).

$\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}_8\text{P} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (250.1) Ber. C 23.98 H 5.21 P 12.38 Gef. C 23.78 H 5.28 P 12.16

(1S)-4,5-O-Isopropyliden-D-arabit-1-phosphonsäure-dimethylester (**7**): 1.00 g **5** wurde 3 d mit 5 g CuSO_4 in 20 ml absol. Aceton geschüttelt. Das CuSO_4 wurde abfiltriert, das Filtrat

eingengt und der Rückstand aus Aceton umkristallisiert. Ausb. 910 mg (79%). Schmp. 188.5–190°C, $[\alpha]_D^{20} = +10.6^\circ$ ($c = 1.27$ in Aceton).

$C_{10}H_{21}O_8P$ (300.2) Ber. C 40.03 H 7.06 P 10.34 Gef. C 39.68 H 7.14 P 9.83

(1*S*)-1,2,3,4,5-Penta-*O*-acetyl-*D*-arabit-1-phosphonsäure-dimethylester (**8**): 200 mg **5** in 10 ml Pyridin wurden unter Rühren mit 2.0 g Acetanhydrid versetzt. Aufarbeitung wie unter **3a** ergab nach Umkristallisieren aus Aceton/Äther/Petroläther (60–70°C) 230 mg (63%). Schmp. 80–82°C, $[\alpha]_D^{20} = +23.4^\circ$ ($c = 1.37$ in $CHCl_3$). Gaschromatographische Retentionszeit an einer XE-60-Säule: 34 min bei 230°C.

¹H-NMR ($CDCl_3$): 1-H δ 5.46 q, 2-H 5.61 q, 3-H 5.40 q, 4-H 5.00 sex, 5-H 4.32 q, 5'-H 4.05 q; OAc 2.17–1.96; P–O–CH₃ 3.82 und 3.72 s ppm. $J_{1,2}$ 5.7, $J_{2,3}$ 4.9, $J_{3,4}$ 6.1, $J_{4,5}$ 4.0, $J_{4,5'}$ 6.0, $J_{5,5'}$ 12.5, $J_{1,P}$ 12.3, $J_{2,P}$ 5.2 Hz.

$C_{17}H_{27}O_{13}P$ (470.5) Ber. C 43.41 H 5.78 P 6.58 Gef. C 43.16 H 5.73 P 6.45

(1*S*)-2,3,4,5-Tetra-*O*-acetyl-*D*-arabit-1-phosphonsäure-dimethylester (**9a**): 200 mg 2,3,4,5-Tetra-*O*-acetyl-*al-D*-arabinose wurden mit 200 mg Dimethylphosphit innig vermischt und bei Raumtemp. mit 10 Tropfen Triäthylamin versetzt. Der Ansatz wurde 20 h bei Raumtemp. und 3 h bei 50°C gerührt. Das Triäthylamin und nicht umgesetztes Dimethylphosphit wurden bei 0.1 Torr abgezogen. Der erhaltene Sirup von **9a** wurde unmittelbar mit 0.5 ml Acetanhydrid in 20 ml absol. Pyridin peracetyliert. Nach Abziehen des Pyridins und des überschüssigen Acetanhydrids wurde der Sirup über eine kurze Säule (Kieselgel/Essigester) gereinigt. Die erhaltene Verbindung war mit **8** identisch.

(4*S*)-1,2-*O*-Isopropyliden-*D*-threofuranose-4-phosphonsäure-dimethylester (**16a**): Eine Lösung von 6.0 g $NaJO_4$ in 240 ml Wasser wurde unter Rühren zu einer Lösung von 6.0 g **4** in 240 ml Äthanol gegeben. Nach 30 min Stehenlassen bei Raumtemp. wurde filtriert, das Filtrat mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wurde eingengt und ergab 4.7 g (88%) **14**. Der Aldehyd **14** wurde unmittelbar weiterverarbeitet.

4.5 g **14** wurden in 100 ml 50proz. Essigsäure 1 h unter Rückfluß erhitzt. Es wurde i. Vak. eingengt und zur Entfernung der letzten Spuren Wasser und Essigsäure mit Toluol nachdestilliert. Ausb. 3.8 g (97%) **15**. 3.8 g **15** wurden in 150 ml trockenem Aceton mit 2.0 g wasserfreiem $CuSO_4$ und 1.5 ml konz. Schwefelsäure über Nacht gerührt. Die Lösung wurde filtriert, mit $NaHCO_3$ neutralisiert und eingengt. Nach Umkristallisation aus Äther/Petroläther 60–70°C Ausb. 4.1 g (91%). Schmp. 124–124.5°C. $[\alpha]_D^{20} = +23.5^\circ$ ($c = 1.04$ in $CHCl_3$).

$C_9H_{17}O_7P$ (268.2) Ber. C 40.33 H 6.39 P 11.58 Gef. C 40.26 H 6.41 P 11.54

(4*S*)-3-*O*-Acetyl-1,2-*O*-isopropyliden-*D*-threofuranose-4-phosphonsäure-dimethylester (**16b**): 500 mg **16a** in 20 ml Pyridin wurden mit 500 mg Acetanhydrid, wie unter **3a** beschrieben, in das Acetat übergeführt. Nach Reinigung über eine kurze Säule (Kieselgel/Essigester) erhielt man 300 mg Sirup (52%). $[\alpha]_D^{20} = +25.3^\circ$ ($c = 1.11$ in $CHCl_3$).

¹H-NMR ($CDCl_3$): 1-H δ 6.01 d, 2-H 4.57 t, 3-H 5.47 d, 4-H 4.45 q, 3-OAc 2.08 s, Isoprop. 1.48 und 1.28 s, P–O–CH₃ 3.82 und 3.72 d ppm. $J_{1,2}$ 3.7, $J_{2,3} < 0.5$, $J_{3,4}$ 3.2, $J_{4,P}$ 8.6, $J_{3,P} < 0.5$, $J_{2,P}$ 3.5 Hz.

$C_{11}H_{19}O_8P$ (310.2) Ber. C 42.62 H 6.18 P 10.01 Gef. C 42.39 H 6.27 P 9.83