

Phosphorhaltige Kohlenhydrate, X¹⁾

Reaktion von Carbonylzuckern mit Lithio-methanphosphonsäureestern. Darstellung von 1-Desoxy-D-fructose-1-phosphonsäure-dimethylester

Hans Paulsen* und Wilfried Bartsch

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

Eingegangen am 4. Oktober 1974

Lithio-methanphosphonsäure-methylester (5) reagiert mit 2,3:4,5-Di-*O*-isopropyliden-D-arabinose (4) zur *gluco*- und *manno*-Verbindung 6 + 8, die mit Rutheniumtetroxid zum 1-Desoxy-D-fructose-1-phosphonsäure-Derivat 10 oxidiert werden können. Blockierte Ulosen reagieren mit 5 zu phosphonomethyl-verzweigten Zuckern. Die 3-Ulose 11 ergibt eine *allo*-Verbindung 12, die nach Hydrolyse zum Aldehyd 14 gespalten werden kann, der nach Reduktion mit Natriumborhydrid durch Umesterung ein Oxaphosphorinan 16 liefert. Die Ulosen 17 und 21 lassen sich in verzweigte Zuckerphosphonate der *ribo*-Konfiguration überführen.

Phosphorus-containing Carbohydrates, X¹⁾

Reaction of Carbonyl Sugars with Lithio Methanephosphonic Esters.

Preparation of Dimethyl 1-deoxy-D-fructose-1-phosphonate

Lithio-methyl-methanephosphonate (5) reacts with 2,3:4,5-di-*O*-isopropylidene-D-arabinose (4) to form *gluco*- and *manno*-compounds 6 + 8 which can be oxidized to the 1-deoxy-D-fructose-1-phosphonate derivative 10. Substituted uloses react with 5 to give phosphonomethyl branched sugars. 3-ulose 11 yields the *allo*-compound 12, hydrolysis of which leads to the aldehyde 14 which in turn yields an oxaphosphorinane 16 after reduction with sodium borohydride and ester exchange. Uloses 17 and 21 can be transformed to branched sugar phosphonates with *ribo* configuration.

Mittels *Wittig*- oder *Horner*-Reaktion lassen sich durch Umsetzung selektiv blockierter Zucker mit freier Carbonylgruppe Zuckerolefinphosphonate darstellen^{2,3)}. Diese sind jedoch nicht hydroxylierbar und können nur zu Didesoxy-Zuckerphosphonaten hydriert werden²⁾. Es wurde jetzt gefunden, daß Carbonylzucker mit den durch Metallierung von Methanphosphonaten nach *Corey* und *Kwiatkowski*⁴⁾ gewinnbaren Lithio-methanphosphonsäureestern bei tiefen Temperaturen ohne Olefin bildende Eliminierung reagieren. Die Umsetzung bleibt auf der Stufe der 2-Hydroxy-phosphonate stehen. Dieses Reagens ist somit geeignet, C–P-Gruppen an offenkettigen und cyclischen Carbonylzuckern einzuführen.

¹⁾ IX. Mittel.: H. Paulsen und H. Kuhne, Chem. Ber. 107, 2635 (1974).

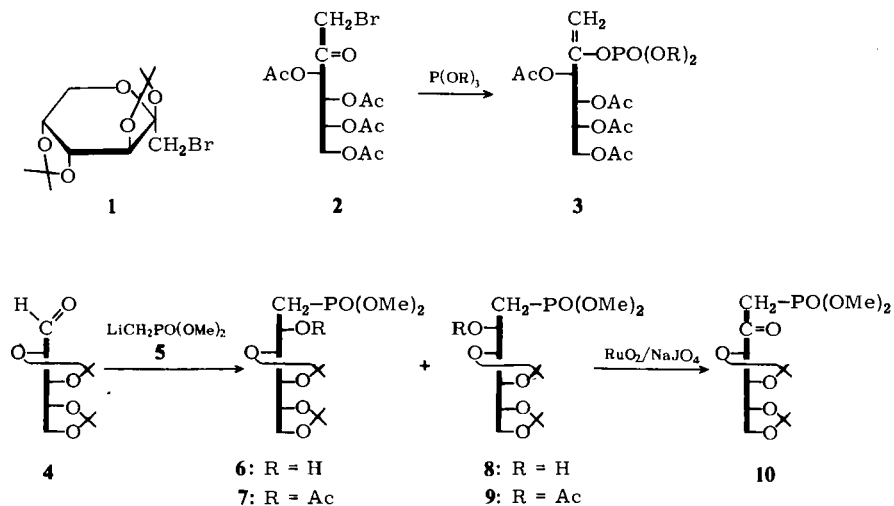
²⁾ H. Paulsen, W. Bartsch und J. Thiem, Chem. Ber. 104, 2545 (1971).

³⁾ W. Bartsch, Dissertation, Univ. Hamburg 1974.

⁴⁾ E. J. Corey und G. T. Kwiatkowski, J. Amer. Chem. Soc. 88, 5652, 5653, 5654 (1966); 90, 6186, 6818 (1968).

Auf diesem Wege wird vor allem die 1-Desoxy-1-phosphono-D-fructose zugänglich, bei der die bisherigen Darstellungsversuche nicht zum Erfolg führten. So tritt bei der *Michaelis-Arbuzov*-Reaktion mit dem Bromderivat **1** der Fructose keine Reaktion ein⁵⁾. Das offenkettige Derivat **2** liefert dagegen mit Triäthylphosphit in einer *Perkow*-Reaktion das Enolphosphat **3**⁶⁾.

2,3:4,5-Di-O-isopropyliden-D-arabinose (**4**)^{1,7)} reagiert bei -78°C mit dem Lithiomethanphosphonsäure-methylester **5** zu einem Gemisch der Phosphonate **6** und **8** der *gluco*- und *manno*-Konfiguration. Es ist wichtig, daß die entsprechend vorgekühlte Lösung der Lithiumverbindung in die Lösung des Carbonylzuckers eingetropft wird. Ein Überschuß an Lithiumalkyl führt auch bei tiefen Temperaturen zur Selbstkondensation und Umlagerung des Zuckers **4** und ist daher strengstens zu vermeiden.



Die Nachacetylierung von **6** + **8** liefert das Gemisch der Monoacetate **7** + **9**, das gaschromatographisch analysierbar ist, wodurch sich ein Isomerenverhältnis von 69 : 31 ermitteln läßt. In Analogie mit den Erfahrungen bei der Umsetzung von **4** mit Grignard-Verbindungen^{1,8)} nehmen wir an, daß die *gluco*-Verbindung **6** in größerer Menge gebildet wird. Dies würde auch bei Anwendung der *Cram*schen Regel zu erwarten sein¹⁾.

Im ¹H-NMR-Spektrum von **6** + **8** ist ein charakteristisches Zwei-Protonen-Multipllett bei δ 1.77 – 2.40 ppm sowie das Methyl-Dublett für die PO(OMe)₂-Gruppe (δ 3.73 ppm) erkennbar, was anzeigt, daß das CH₂PO(OMe)₂-Fragment eingeführt wurde. Im ³¹P-NMR-Spektrum sind die Signale der beiden Isomeren **6** und **8** getrennt (δ –30.9 und –30.1 ppm). Sie liegen im typischen Bereich für Phosphonate an gesättigten C-Atomen.

⁵⁾ S. Inokawa, Y. Tsuchiga, H. Yoshida und T. Ogata, Bull. Chem. Soc. Japan **43**, 3224 (1970).

⁶⁾ L. A. Uzlova, Z. I. Glebova und Y. A. Zhdanov, Zh. Obshch. Khim. **42**, 483 (1972) (russ.) [C. A. **77**, 19911 (1972)].

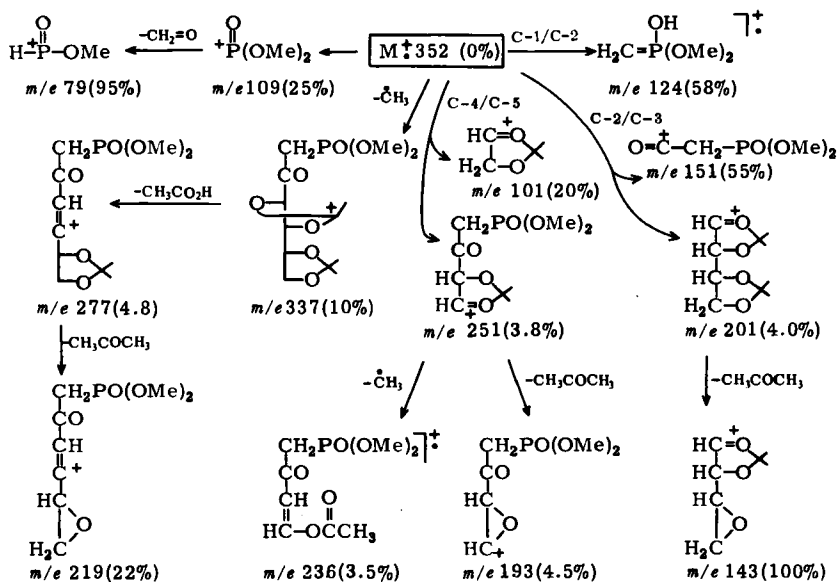
⁷⁾ J. English und P. H. Griswold, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 1390 (1948).

⁸⁾ W. A. Bonner, Advan. Carbohydr. Chem. **6**, 251 (1951); T. Inch, R. V. Ley und P. Rich, J. Chem. Soc. C **1968**, 1693.

Im Massenspektrum von **6** + **8** ist kein Molekülion beobachtbar. Dafür tritt mit hoher Intensität das bei Isopropylidenverbindungen häufig anzutreffende⁹⁾ ($M^+ - \cdot CH_3$)-Ion auf: m/e 339 (25%). Die Spaltstücke der größten Intensität werden durch eine charakteristische Spaltung zwischen C-2/C-3 gebildet. Das entsprechende phosphorhaltige Fragment $HO=CH-CH_2-PO(OMe)_2$ m/e 153 (100%) tritt als stärkster Peak auf. Das dabei aus vier C-Atomen gebildete Kohlenhydratfragment verliert Aceton und bildet das Ion m/e 143 (31%). Die anderen Abbauewege sind weitgehend denen analog, wie sie für die Ketoverbindung **10** angegeben werden.

Die Oxidation von **6** + **8** mit Rutheniumtetroxid nach der katalytischen Methode¹⁰⁾ liefert das gewünschte Fructose-Derivat **10** in kristalliner Form. Im IR-Spektrum weist **10** bei 1747 cm^{-1} eine starke Carbonylbande auf. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erscheinen die 1-H und 1'-H Protonen infolge der Abschirmung der Carbonylgruppe bei niedrigerem Feld (δ 3.27 und 3.50 ppm) und liefern durch Kopplung mit dem Phosphor ein ABX-System. Im $^{31}\text{P-NMR}$ -Spektrum ist das Phosphorsignal durch die Wirkung der β -Carbonylgruppe zu höherem Feld gegenüber **6** und **8** nach $\delta -20.3$ ppm verschoben.

Im Massenspektrum von **10** tritt als Ion der größten Masse das ($M^+ - \cdot CH_3$)-Ion m/e 337 (10%) auf. Wie aus dem Schema ersichtlich, ist neben der Spaltung der Bindung C-1/C-2 die Spaltung von C-2/C-3 vorherrschend, die zu dem phosphorhaltigen Ion m/e 151 (55%) und zum Saccharidbruchstück m/e 143 (100%) führt. In geringerer Intensität sind Fragmente der Spaltung der C-4/C-5-Bindung m/e 251 (3.8%) und m/e 101 (20%) zu beobachten (s. Schema).



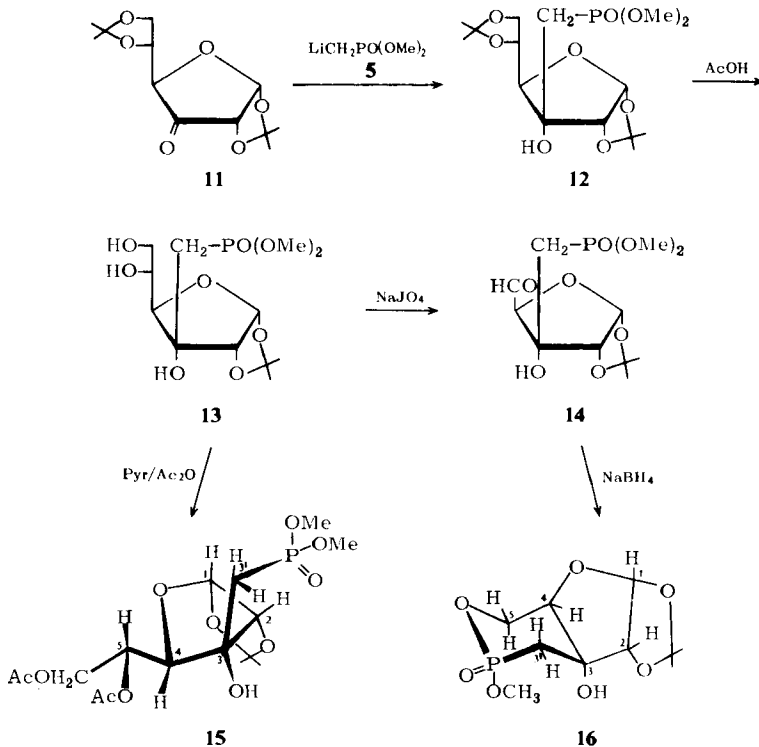
⁹⁾ K. Heyns, H. F. Grützmaier, H. Scharmann und D. Müller, Fortschr. Chem. Forsch. 5, 448 (1966); D. C. DeJongh und K. Biemann, J. Amer. Chem. Soc. 86, 67 (1964).

¹⁰⁾ B. T. Lawton, W. A. Szarek und J. K. N. Jones, Carbohydr. Res. 10, 456 (1969).

Darstellung von verzweigten Zuckerphosphonaten

Es wurde ferner versucht, cyclische Ketosen mit Lithio-methanphosphonsäureester zur Reaktion zu bringen. Hierdurch lassen sich verzweigte Zuckerphosphonate gewinnen, die insofern von Interesse sind, als der eingeführte $-\text{CH}_2-\text{PO}(\text{OR})_2$ -Rest einer Phosphatgruppierung isoster ist, aber nicht wie diese enzymatisch abspaltbar ist. Die Reaktion gelingt auch hier, wenn man während der Reaktion jeden Überschuß an Lithiumalkyl bei der Einwirkung auf die Ketose vermeidet.

1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden-*D*-ribo-hexofuranos-3-ulose (11) reagiert mit **5** stereoselektiv zu dem Phosphonat **12** der *allo*-Konfiguration. Die Bildung eines *allo*-Adduktes war auch bei der Reaktion mit 2-Lithio-1,3-dithian und anderen Lithiumalkylen beobachtet worden¹¹⁾. Die Konfigurationszuordnung in **12** bereitet Schwierigkeiten, da am Verzweigungspunkt C-3 kein Proton mehr gebunden ist. Das NMR-Spektrum ist wenig aufgelöst. Daher wurde **12** sauer hydrolysiert zu **13**, das bei Nachacetylierung ein Diacetat **15** lieferte. Von **15** ist das NMR-Spektrum voll zu analysieren.



Man findet eine große Fernkopplung $^4J_{\text{H},\text{P}}$ 5.0 Hz zwischen 4-H und dem Phosphor. Nach unseren bisherigen Erfahrungen^{1, 12)} ist das Auftreten einer derartigen Fernkopplung an eine *W*-Anordnung der beteiligten vier Atome geknüpft. Eine derartige Anordnung

¹¹⁾ H. Paulsen, V. Sinnwell und P. Stadler, Chem. Ber. **105**, 1978 (1972).

¹²⁾ H. Paulsen und W. Greve, Chem. Ber. **106**, 2124 (1973).

ist aber nur in der *allo*-Konfiguration möglich. Die Fernkopplung besagt ferner, daß die Bindungen P–C-3' und C-3–C-4 weitgehend anticoplanar angeordnet sein müssen. Die 3-OH-Gruppe steht somit nicht parallel zur P=O-Gruppe, was auch in einer geschwächten Wasserstoffbrückenbindung (3560 cm^{-1}) zum Ausdruck kommt. Auch der Furanosering ist verdreht ($J_{1,2}\ 3.6\text{ Hz}$), so daß sich für **15** die gezeichnete Konformation ergibt. Bemerkenswert ist die hohe Kopplung $J_{4,5}\ 8.8\text{ Hz}$, die besagt, daß 4-H und 5-H, wie in **15** zu erkennen, eine nahezu anticoplanare Anordnung einnehmen. Die 5-OAc-Gruppe sucht somit eine Einstellung in maximaler Entfernung vom Ringsauerstoff an C-4.

Durch Perjodatspaltung von **13** ist der Aldehyd **14** erhältlich. Dieser liegt, wie die starke Carbonylbande (1770 cm^{-1}) und das Aldehydproton ($\delta\ 9.57\text{ ppm}$) zeigen, in der freien Ketoform und nicht in einer Halbacetalform vor. Dies spricht für die *ribo*-Konfiguration in **14** bzw. *allo*-Konfiguration in **13**. Auch in **14** wird die große Fernkopplung ${}^4J_{4,p}\ 5.0\text{ Hz}$ gefunden, was auf eine ähnliche Konformation wie in **15** hinweist.

Der Aldehyd **14** ist mit Natriumborhydrid reduzierbar. Hierbei werden zwei durch fraktionierte Kristallisation oder Chromatographie trennbare Substanzen erhalten, die in den analytischen Daten und NMR-Spektren sehr ähnlich sind. Beide Verbindungen enthalten nur noch eine Methylestergruppierung.

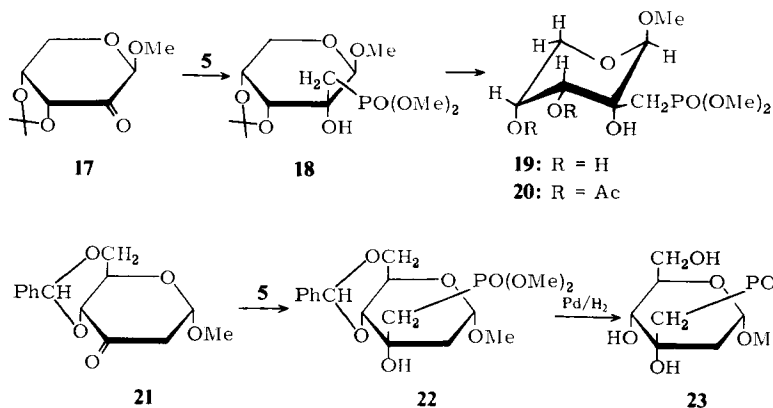
Von der im Chromatogramm schneller laufenden Verbindung (Schmp. $227\text{--}230^\circ\text{C}$) ist das NMR-Spektrum analysierbar. In den Signalen von 5-H und 5'-H treten außer der Kopplung mit 4-H bei beiden Protonen eine zusätzliche Kopplung mit dem Phosphor auf. Daraus läßt sich schließen, daß durch Umesterung unter Methanolabspaltung ein Cyclophosphonat **16** durch Ringschluß der Phosphonatgruppe mit der 5-OH-Gruppe gebildet wurde.

Aus den für **16** ermittelten Kopplungen läßt sich auch die Form des Oxaphosphorinaninges in **16** ableiten. Da die Kopplungen von 4-H mit $J_{4,5}\ 5.0$ und $J_{4,5'} < 0.5\text{ Hz}$ klein sind, müßte 4-H im Oxaphosphorinaning weitgehend äquatorial angeordnet sein. Hieraus folgt die in **16** angegebene Konformation. Mit ihr sind die Phosphorkopplungen mit den Protonen an C-5 gut vereinbar. Das äquatoriale Proton 5'-H ergibt mit $J_{5',p}\ 19.5\text{ Hz}$ einen großen Wert (Interplanarwinkel $\approx 180^\circ$), das axiale Proton 5-H mit $J_{5,p}\ 2.0\text{ Hz}$ (Interplanarwinkel $\approx 60^\circ$) einen kleinen Wert.

Nicht sicher zu klären ist die Konfiguration an dem neu gebildeten chiralen Phosphor in **16**. Wir vermuten, daß das zweite bei der Reduktion von **14** erhaltene Produkt das am Phosphor anders konfigurierte Isomere ist, denn eine Isomerisierung im Zuckerteil ist kaum in Betracht zu ziehen¹³⁾. Im NMR-Spektrum der zweiten Verbindung zeigen die entscheidenden Signale der Protonen 5-H und 5'-H ein äußerst komplexes System, welches sich nicht lösen ließ, so daß diese Strukturfrage offen bleiben muß.

Als weitere Ketose läßt sich Methyl-3,4-*O*-isopropyliden- β -*D*-*erythro*-pentopyranosid-2-ulose (**17**) mit **5** umsetzen und liefert gleichfalls stereoselektiv ein Reaktionsprodukt. In Analogie zu unseren Befunden bei der Reaktion mit 2-Lithio-1,3-dithian¹¹⁾ ordnen wir dem Produkt die *ribo*-Konfiguration **18** zu. Erfahrungsgemäß wird der anionische Angriff durch vicinale Isopropylidengruppen in der Regel behindert, so daß der Angriff wie bei **17** dann bevorzugt von der anderen Seite erfolgt¹¹⁾.

¹³⁾ G. Sturtz, G. Lavielle und H. Normant, Chem.-Ztg. **96**, 503 (1972).



Die saure Hydrolyse von **18** liefert unter Abspaltung der Isopropylidengruppe **19**. Die Acetylierung von **19** führt zu einem Diacetat **20**, von dem sich das NMR-Spektrum gut deuten läßt. Es werden nur kleine Kopplungen für $J_{3,4}$, $J_{4,5}$ und $J_{4,5'}$ gefunden. Dies spricht eindeutig für das Vorliegen der in **20** angegebenen ${}^1\text{C}_4(\text{D})$ -Konformation. In dieser Konformation ist in der *ribo*-Konfiguration die große $\text{CH}_2\text{—PO}(\text{OMe})_2$ -Gruppe äquatorial angeordnet. Läge die alternative *arabino*-Konfiguration mit axialer $\text{CH}_2\text{—PO}(\text{OMe})_2$ -Gruppe vor, so wäre die ${}^1\text{C}_4(\text{D})$ -Form instabiler und die inverse Konformation sollte bevorzugt sein.

Aus der Gruppe der 3-Ulosen ließ sich die Methyl-4,6-*O*-benzyliden-2-desoxy- α -D-*erythro*-hexopyranos-3-ulose (**21**)¹⁴⁾ mit **5** umsetzen und lieferte ein einheitliches kristallines Phosphonat. In Analogie zur 2-Lithio-1,3-dithian-Reaktion¹⁵⁾ sprechen wir dem Produkt die *ribo*-Konfiguration **22** zu. Das NMR-Spektrum ist mit der angegebenen Struktur **22** vereinbar. Durch Hydrierung von **22** läßt sich die Benzylidengruppe abspalten unter Bildung des Phosphonats **23**.

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

Experimenteller Teil

Alle Reaktionen wurden dünnstschichtchromatographisch auf Kieselgel G verfolgt. Laufmittel: Äther, Äther/Pentan (1:1), Essigester, Essigester/Propanol/Benzol (4:1:3), Benzol/Aceton (2:1, 1:1 und 1:2), Benzol/Äthanol (9:1, 6:1 und 3:1); Pyridin/Essigester/Wasser/Eisessig (5:5:3:1). Anfärbung: 2% *N,N*-Dimethyl-*p*-phenylendiamin · 2HCl in 20proz. Schwefelsäure und Joddampf. Säulenchromatographische Trennungen: Kieselgel nach Hermann (0.15–0.30 mesh). Präparative Schichtchromatographie: Kieselgel PF₂₅₄ (Merck) auf 20 × 20- oder 90 × 50-cm-Platten. Gaschromatographie: Perkin-Elmer F 20, gepackte 2-m-Glassäulen, 2.5%, Nitrilsilicongummi auf Chromosorb G, 80–100 mesh (XE 60). Optische Drehungen: Perkin-Elmer Polariometer 141 in 10-cm-Küvetten und Roussel-Jouan-Mikropolarimeter in 0.5- oder 1-cm-Küvetten. IR: Perkin-Elmer 257, als KBr-Preßling oder als Film, in CCl_4 -Lösung in einer KBr-Küvette. Massenspektren: Varian-MAT CH-4 und SM-1B bei 70 eV. Die Proben wurden im Direktinlaß

¹⁴⁾ H. Paulsen und D. Stoye, Chem. Ber. **102**, 834 (1969).

¹⁵⁾ H. Paulsen und V. Sinnwell, unveröffentlicht.

oder über ein auf 150°C geheiztes HTE-System eingegeben. $^1\text{H-NMR}$: Varian T 60 und HA 100 mit TMS oder DSS als internem Standard. Spinentkopplung nach der Frequency-Sweep-Methode bei 60 MHz und INDOR-Technik bei 100 MHz. $^{31}\text{P-NMR}$: Impulsspektrometer Bruker HSX 60 bei 24.3 MHz mit Fourier-Transformation (Rechner: Siemens 300/301) unter Rauschentkopplung des Protonenbandes. Externer Standard P_4O_6 .

1-Desoxy-3,4:5,6-di-O-isopropyliden-D-sorbit-1-phosphonsäure-dimethylester und -D-mannit-1-phosphonsäure-dimethylester (6) + (8): 2.3 g (10 mmol) 2,3:4,5-Di-O-isopropyliden-D-arabinose (4)^{1,7)} werden in 50 ml Tetrahydrofuran (THF, über LiAlH_4 destilliert) gelöst und mit Methanol/Trockeneis auf -78°C gekühlt. In einem Tropftrichter mit Kühlmantel werden 1.6 g Methanphosphonsäure-dimethylester (30% Überschuß) in 50 ml absol. THF unter trockenem Stickstoff bei -78°C mit der äquivalenten Menge n-Butyllithium (20proz. in Hexan) metalliert. Nach 5 min wird das metallierte Phosphonat unter Rühren langsam zur Lösung des Aldehyds getropft und 0.5 h bei -78°C gerührt. Dann wird auf 0°C erwärmt, auf Eiswasser gegeben, mit NaCl gesättigt und 10mal mit 20 ml CHCl_3 extrahiert. Nach dem Trocknen (Na_2SO_4) und Einengen wird an 250 g Kieselgel zunächst mit Äther zur Abtrennung eines unpolaren Nebenproduktes, dann mit Essigester/Benzol/n-Propanol (10:1:1) chromatographiert. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden eingengt und bei 0.01 Torr von Lösungsmittelresten befreit. Ausb. 2.23 g (63%) farblosier Sirup. $[\alpha]_D^{20} = +11.7^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1-H 1.77–2.40, 2-H bis 6-H 3.47–4.40, $\text{PO}(\text{OMe})_2$ 3.73, Isoprop. 1.33 und 1.43 ppm. $^{31}\text{P-NMR}$ (CHCl_3): δ -30.9 und -30.1 ppm. $-\text{MS}$ (70 eV): m/e 339 (25%), 321 (0.7), 281 (2.5), 261 (6.0), 253 (2.6), 235 (10), 231 (1.2), 221 (10), 217 (10), 203 (23), 195 (21), 157 (13), 153 (100), 143 (31), 135 (7.7), 124 (10), 110 (23), 109 (20), 101 (22).

$\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{O}_8\text{P}$ (354.3) Ber. C 47.46 H 7.68 P 8.74 Gef. C 46.96 H 7.68 P 8.31

2-O-Acetyl-1-desoxy-3,4:5,6-di-O-isopropyliden-D-sorbit-1-phosphonsäure-dimethylester und -D-mannit-1-phosphonsäure-dimethylester (7) + (9): 300 mg **6** + **8** werden mit 5 ml Pyridin und 1 ml Acetanhydrid acetyliert. Nach beendeter Reaktion (20 h) wird mehrmals mit Toluol nachdestilliert. Ausb. 335 mg (quantitativ) Sirup. $[\alpha]_D^{20} = +9.8^\circ$ ($c = 1.6$ in CHCl_3). Gaschromatogr. (XE 60, 200°C): Zwei Substanzen nach 28.6 min und 34.5 min, Intensitätsverhältnis 31:69.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1-H 2.21, 2-H 5.36, 3-H bis 6-H 3.57–4.27, $\text{PO}(\text{OMe})_2$ 3.73, OAc 2.08, Isoprop. 1.37 ppm.

$\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{O}_9\text{P}$ (396.4) Ber. C 48.48 H 7.37 P 7.81 Gef. C 48.40 H 7.36 P 7.72

1-Desoxy-3,4:5,6-di-O-isopropyliden-D-fructose-1-phosphonsäure-dimethylester (10): Zur Lösung von 354 mg (1 mmol) **6** + **8** in 2 ml alkoholfreiem Chloroform werden 1.5 ml Wasser und 350 mg KJO_4 gegeben. Mit K_2CO_3 wird der pH-Wert auf 8.0 eingestellt, darauf werden unter heftigem Rühren 10 mg RuO_2 zugegeben. Nach Bedarf werden weiteres KJO_4 und K_2CO_3 zugefügt, bis die Reaktion vollständig abgelaufen ist (DC). Es wird überschüssiges Oxidationsmittel mit Isopropylalkohol zerstört, 7mal mit 10 ml Chloroform extrahiert, die organische Phase getrocknet, eingengt und aus Äther kristallisiert. Ausb. 230 mg (65%), IR: 1747 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$). Schmp. 68.5°C . $[\alpha]_D^{20} = -5.5^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1-H 3.50, 1'-H 3.27, 3-H 4.51, 4-H bis 6-H 3.90–4.30, $\text{PO}(\text{OMe})_2$ 3.73, Isoprop. 1.37 ppm. $J_{1,1'}$ 14.2, $J_{1,P} = J_{1',P}$ 17.5, $J_{3,4}$ 5.2 Hz. $-\text{MS}$: s. Schema.

$\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_8\text{P}$ (352.3) Ber. C 47.73 H 7.15 P 8.79 Gef. C 47.81 H 7.15 P 7.92

1,2:5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-allofuranose-3-C-methanphosphonsäure-dimethylester (12): 2.58 g (10 mmol) 1,2:5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-ribo-hexofuranos-3-ulose (**11**) in 30 ml absol. THF werden mit 1.6 g (13 mmol) **5** in 50 ml absol. THF wie bei der Darstellung von **6** + **8** umgesetzt und

aufgearbeitet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Äther) kristallisiert die Substanz spontan und wird aus Äther umkristallisiert. Ausb. 2.6 g (68%), Schmp. 93.5°C. $[\alpha]_D^{20} = +16.9^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1-H 5.70, 2-H 5.00, 4-H bis 6-H 4.14–3.6, 3'-H 2.40, 3''-H 1.87, $\text{PO}(\text{OMe})_2$ 3.73, 3-OH 3.22, Isoprop. 1.56, 1.41, 1.34 ppm. $J_{1,2}$ 3.8, $J_{3',3''}$ 16.0, $J_{3',P}$ 20.0, $J_{3'',P}$ 19.0 Hz. – $^{31}\text{P-NMR}$ (CHCl_3): δ –29.6 ppm. – MS (70 eV): m/e 367 (12%), 249 (12.1), 207 (16.7), 191 (14.0), 166 (15.0), 151 (38.2), 124 (22.3), 109 (14.5), 101 (14.1), 100 (100), 85 (38.0), 81 (10.1), 59 (11.2), 43 (39.7).

$\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_9\text{P}$ (382.3) Ber. C 47.12 H 7.12 P 8.10 Gef. C 47.25 H 7.23 P 7.98

1,2-O-Isopropyliden- α -D-allofuranose-3-C-methanphosphonsäure-dimethylester (**13**): 1.0 g (2.6 mmol) **12** werden, in 10 ml 50proz. Essigsäure gelöst, 24 h bei Raumtemp. stehengelassen. Nach Einengen im Vak. wird durch Säulenchromatographie (Benzol/Äthanol 4:1) ein kleiner Anteil an vollständig hydrolysiertes Verbindung abgetrennt. Die Substanz kristallisiert beim Einengen spontan. Ausb. 700 mg (79%), Schmp. 86°C. $[\alpha]_D^{20} = +12.7^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3).

$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{O}_9\text{P}$ (342.3) Ber. C 42.11 H 6.77 P 9.05 Gef. C 42.50 H 6.78 P 8.61

5,6-Di-O-acetyl-1,2-O-isopropyliden- α -D-allofuranose-3-C-methanphosphonsäure-dimethylester (**15**): 100 mg (0.3 mmol) **13** werden 20 h mit je 0.5 ml Pyridin und Acetanhydrid acetyliert. Anschließend wird auf Eis gegossen und 4mal mit 5 ml Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Die Verbindung kristallisiert spontan und wird aus Äther/Pentan umkristallisiert. Ausb. 125 mg (quantitativ), Schmp. 121°C. $[\alpha]_D^{20} = +35.8^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1-H 5.65, 2-H 4.85, 4-H 3.90, 5-H 5.15, 6-H 4.40, 6'-H 4.03, 3'-H 2.72, 3''-H 2.06, $\text{PO}(\text{OMe})_2$ 3.67 und 3.69, 3-OH 3.04, OAc 2.28 und 2.32, Isoprop. 1.60 und 1.82 ppm. $J_{1,2}$ 3.6, $J_{4,5}$ 8.8, $J_{5,6}$ 2.6, $J_{5,6'}$ 6.0, $J_{6,6'}$ 12.0, $J_{3',3''}$ 15.6, $J_{3',P}$ 20.0, $J_{3'',P}$ 19.2, $J_{4,P}$ 5.0 Hz.

$\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{O}_{11}\text{P}$ (426.4) Ber. C 45.07 H 6.38 P 7.26 Gef. C 44.69 H 6.45 P 7.10

1,2-O-Isopropyliden-5-aldo- α -D-ribo-pentodialdo-furanose-3-C-methanphosphonsäure-dimethylester (**14**): 342 mg (1 mmol) **13** werden, in 5 ml Wasser gelöst, auf 0°C gekühlt. Unter Rühren wird eine Lösung von 214 mg (1 mmol) Natriummetaperjodat in 2 ml Wasser langsam so zugetropft, daß die Temperatur 5°C nicht übersteigt. Anschließend wird 15 min bei 0°C gerührt, an der Ölpumpe bei 0°C das Wasser abgezogen und in Chloroform aufgenommen. Nach Filtration und Trocknen wird ein farbloses, chromatographisch einheitlicher Sirup erhalten. Ausb. 280 mg (90%). IR: 1770 cm^{-1} (C=O). $[\alpha]_D^{20} = +12.2^\circ$ ($c = 1.1$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1-H 5.83, 2-H 4.91, 4-H 4.30, 5-H 9.57, 3'-H und 3''-H 2.00, $\text{PO}(\text{OMe})_2$ 3.70, Isoprop. 1.35 und 1.55 ppm. $J_{1,2}$ 3.8, $J_{3',P}$ 20.0, $J_{4,P}$ 5.0 Hz.

$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_8\text{P}$ (310.2) Ber. C 42.58 H 6.17 P 9.98 Gef. C 42.82 H 6.61 P 9.56

Reduktion von 14 zu 16 und seinem Isomeren: 280 mg (0.9 mmol) **14** werden in 10 ml 80proz. Methanol gelöst, auf 0°C gekühlt und unter Rühren mit 50 mg Natriumborant versetzt. Nach 15 min wird überschüssiges Boranat mit Aceton zerstört. Nach Zugabe von 5 ml gesättigter NaCl-Lösung wird 10mal mit 5 ml Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wird über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Der Sirup wird in wenig Chloroform aufgenommen und auf eine 20 × 20-cm-Platte (Merck-Fertigplatte, 2 mm Schichtdicke) aufgetragen. Bei zweimaligem Entwickeln mit Benzol/Äthanol (5:1) ergeben sich zwei Zonen, R_F 0.50 und 0.43. Beide Zonen werden getrennt mit Methanol extrahiert. Nach dem Einengen wird die schnellere Substanz (**16**) aus Chloroform/Benzol, die langsamere aus Äther umkristallisiert. Die letztere enthält in geringer Menge eine Verunreinigung. Ausb. an beiden Substanzen je 50 mg (36%).

Verbindung 16: $[\alpha]_D^{20} = +15.2^\circ$ ($c = 0.5$ in CHCl_3), Schmp. 227–230°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1-H 5.77, 2-H 4.16, 4-H 3.70, 5-H 4.70, 5'-H 4.42, 3'-H 2.10, 3''-H 1.78,

PO(OMe) 3.76, Isoprop. 1.33 und 1.55 ppm. $J_{1,2}$ 4.0, $J_{4,5}$ 5.0, $J_{4,5'}$ <0.5, $J_{3',3''}$ 14.5, $J_{3',P}$ 16.5, $J_{3'',P}$ 20.0, $J_{5,P}$ 2.0, $J_{5',P}$ 19.5, J_{P,CH_3} 11.0 Hz. — MS (70 eV): m/e 280 (0.3%), 265 (14), 247 (0.3), 237 (22), 219 (26), 205 (31), 179 (24), 177 (23), 164 (22), 151 (52), 137 (100), 111 (11), 109 (4.1), 100 (31), 95 (8.3), 85 (8.3).

$C_{11}H_{17}O_7P$ (280.2) Ber. C 39.26 H 6.12 P 11.05 Gef. C 39.61 H 6.15 P 10.63

Langsamere Substanz (nicht völlig rein zu erhalten): $[\alpha]_D^{20} = -1.3^\circ$ ($c = 1.0$ in $CHCl_3$), Schmp. 200–220°C.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1-H 5.77, 2-H 4.16, 4-H 3.70, 5-H und 5'-H 4.5, 3'-H 2.24, 3''-H 1.85, PO(OMe) 3.76, Isoprop. 1.34 und 1.55 ppm. $J_{1,2}$ 3.8, $J_{3',3''}$ 15.8, $J_{3',P}$ 16.5, $J_{3'',P}$ 20.8, J_{P,CH_3} 11.0 Hz. — (C_6D_6): δ 1-H 5.52, 2-H 3.74, 4-H 3.62, 5-H und 5'-H 4.2, 3'-H 2.10, 3''-H 1.72, PO(OMe) 3.51, Isoprop. 1.10 und 1.39 ppm.

$C_{11}H_{17}O_7P$ (280.2) Ber. C 39.26 H 6.12 P 11.05 Gef. C 40.03 H 6.31 P 10.57

Methyl-3,4-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosid-2-C-methanphosphonsäure-dimethylester (18): 606 mg (3 mmol) Methyl-3,4-O-isopropyliden- β -D-erythro-pentopyranosid-2-ulose¹¹⁾ in 10 ml absol. THF werden wie bei der Darstellung von **6** + **8** mit Lithio-methanphosphonsäure-methylester (500 mg, 4 mmol) in 15 ml THF umgesetzt. Nach gleichartiger Aufarbeitung und Chromatographie an Kieselgel (Äther) werden 430 mg (44%) eines farblosen Sirups erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -95.7^\circ$ ($c = 1.0$ in MeOH).

1H -NMR (C_6D_6): δ 1-H 6.65, 3-H 5.37, 4-H und 5-H 4.06–3.67, 2'-H 2.45, 2''-H 2.05, PO(OMe)₂ 3.59 und 3.37, OMe 3.25, Isoprop. 1.57 und 1.23 ppm. — ^{31}P -NMR ($CHCl_3$): δ –29.8 ppm. — MS (70 eV): m/e 311 (16%), 295 (4), 237 (15), 236 (36), 219 (15), 208 (12), 196 (34), 195 (21), 191 (44), 190 (23), 182 (52), 181 (31), 165 (12), 151 (81), 124 (98), 109 (44), 100 (19), 94 (40), 85 (89), 79 (31), 43 (100).

$C_{12}H_{23}O_8P$ (326.3) Ber. C 44.17 H 7.11 P 9.49 Gef. C 44.52 H 7.27 P 8.94

Methyl- β -D-ribofuranosid-2-C-methanphosphonsäure-dimethylester (19): 100 mg **18** werden 20 h mit 1 ml 50proz. Essigsäure behandelt. Es wird eingengt, in 2 ml Wasser aufgenommen, 0.5 h mit Aktivkohle gerührt, filtriert und zur Trockne eingengt. 85 mg (96%) farbloser Sirup. $[\alpha]_D^{20} = -86.8^\circ$ ($c = 1.0$ in H_2O).

$C_9H_{19}O_8P$ (286.2) Ber. C 48.37 H 6.42 P 10.39 Gef. C 48.20 H 6.41 P 9.98

Methyl-3,4-di-O-acetyl- β -D-ribofuranosid-2-C-methanphosphonsäure-dimethylester (20): 50 mg **19** werden 20 h mit 1 ml Pyridin und 0.5 ml Acetanhydrid acetyliert. Es wird eingengt und einige Male mit Toluol nachdestilliert. 54 mg (83%) farbloser Sirup. $[\alpha]_D^{20} = -99.2^\circ$ ($c = 1.0$ in $CHCl_3$).

1H -NMR ($CDCl_3$): 1-H 5.10, 3-H 4.99, 4-H 5.23, 5-H 4.28, 5'-H 3.98, 2'-H und 2''-H 2.12, PO(OMe)₂ 3.66 und 3.72, OAc 2.05 und 2.10, OMe 3.40 ppm. $J_{3,4}$ 3.6, $J_{4,5}$ 2.0, $J_{4,5'}$ 2.0, $J_{5,5'}$ 13.2, $J_{2',P}$ 19.2, J_{P,CH_3} 11.0 Hz.

$C_{13}H_{23}O_{10}P$ (370.3) Ber. C 42.17 H 6.26 P 8.36 Gef. C 42.13 H 6.25 P 8.26

Methyl-4,6-O-benzyliden-2-desoxy- α -D-ribohexopyranosid-3-C-methanphosphonsäure-dimethylester (22): 792 mg (3 mmol) Methyl-4,6-O-benzyliden-2-desoxy- α -D-erythro-hexopyranosid-3-ulose (**21**)¹⁴⁾ werden in 10 ml absol. THF, wie bei der Reaktion zu **6** + **8** beschrieben, mit 500 mg (4 mmol) **5** in 15 ml absol. THF umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung und Chromatographie an Kieselgel mit Äther werden 600 mg (52%) erhalten, die beim Einengen in Nadeln kristallisieren. $[\alpha]_D^{20} = +63.2^\circ$ ($c = 1.0$ in $CHCl_3$). Schmp. 125–126°C.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1-H 4.80, 2-H 2.48, 2'-H 2.25, 4-H bis 6-H 4.4–3.5, 3'-H 2.41, 3''-H 2.11, PO(OMe)₂ 3.66, OCH₃ 3.37, Phenyl 7.60–7.20, CH-Benzyl 5.56 ppm. $J_{1,2}$ 1.5, $J_{1,2'}$ 3.5, $J_{2,2'}$ 14.5, $J_{3',3''}$ 15.5, $J_{3',P}$ 18.8 Hz. — ^{31}P -NMR ($CHCl_3$): δ –27.8 ppm.

$C_{17}H_{27}O_8P$ (387.3) Ber. C 52.71 H 6.25 P 8.00 Gef. C 52.66 H 6.30 P 7.70

Methyl-2-desoxy- α -D-ribo-hexopyranosid-3-C-methanphosphonsäure-dimethylester (**23**): 50 mg (0.13 mmol) **22** in 1.5 ml Methanol werden mit 10 mg 10% Pd/Kohle unter Schütteln hydriert. In 6 h wird die ber. Menge Wasserstoff aufgenommen, es wird filtriert und eingeeengt. Nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Laufmittel: Benzol/Äthanol 4:1) werden 30 mg (77%) farbloser Sirup erhalten. $[\alpha]_D^{20} = +67.6^\circ$ ($c = 1.0$ in MeOH).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 1-H 4.81, 2-H, 2'-H, 3'-H und 3''-H 2.8–1.7, $\text{PO}(\text{OMe})_2$ 3.68, OCH_3 3.31 ppm.

$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{O}_8\text{P}$ (300.2) Ber. C 40.00 H 7.05 P 10.32 Gef. C 39.86 H 7.04 P 10.11

[407/74]