

Phosphorhaltige Kohlenhydrate, XI¹⁾

Darstellung von α -Hydroxy- und α -Amino-phosphonaten acyclischer Monosaccharide

Hans Paulsen* und Helmut Kuhne

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

Eingegangen am 4. Oktober 1974

2,3:4,5-Di-*O*-isopropyliden-*D*-xylose (**1**) reagiert mit Dimethylphosphit zu einheitlichem 2,3:4,5-Di-*O*-isopropyliden-*D*-xyli-1-phosphonsäure-dimethylester (**2a**). Die Reaktion von 2,3-*O*-isopropyliden-*D*-glyceraldehyd (**4**) bzw. 2,4-*O*-Äthyliden-*D*-erythrose (**8**) mit Dimethylphosphit erfolgt nicht stereoselektiv zu Gemischen von *S*- und *R*-Form der α -Hydroxyphosphonate **5a** bzw. **9** im Verhältnis 1 : 1. 2,3:4,5-Di-*O*-isopropyliden-*D*-arabinose (**15**) reagiert mit Benzylamin zur Schiffschschen Base **16**, die Dimethylphosphit addiert zu **17**. Hydrogenolytische Spaltung von **17** liefert kristallinen 1-Amino-1-desoxy-2,3:4,5-di-*O*-isopropyliden-*D*-arabit-1-phosphonsäure-dimethylester (**18**).

Phosphorus-containing Carbohydrates, XI¹⁾

Synthesis of α -Hydroxy- and α -Amino-phosphonates of Acyclic Monosaccharides

2,3:4,5-Di-*O*-isopropylidene-*D*-xylose (**1**) reacts with dimethyl phosphite to yield homogeneous dimethyl 2,3:4,5-di-*O*-isopropylidene-*D*-xyli-1-phosphonate (**2a**). The reactions of 2,3-*O*-isopropylidene-*D*-glyceraldehyde (**4**) and 2,4-*O*-ethylidene-*D*-erythrose (**8**) with dimethyl phosphite proceeds without stereoselectivity to yield mixtures of the *S*- and *R*-forms of the α -hydroxyphosphonates **5a** and **9** in the ratio 1 : 1. From benzylamine and 2,3:4,5-di-*O*-isopropylidene-*D*-arabinose (**15**) the azomethine **16** is obtained, which adds dimethyl phosphite to give **17**. Hydrogenation of **17** yields the crystalline dimethyl 1-amino-1-deoxy-2,3:4,5-di-*O*-isopropylidene-*D*-arabit-1-phosphonate (**18**).

In einer vorhergehenden Arbeit²⁾ haben wir 2,3:4,5-Di-*O*-isopropyliden-*D*-arabinose mit Dialkylphosphiten nach Abramov zu α -Hydroxyphosphonaten umgesetzt. Die Reaktion verlief stereoselektiv und lieferte nur das *S*-Isomere. Um weitere α -Hydroxyphosphonate zu gewinnen und die Reaktivität bei veränderter Struktur des Zuckerrestes zu überprüfen, haben wir die Abramov-Reaktion bei weiteren blockierten offenkettigen Zuckern mit freier Carbonylgruppe durchgeführt.

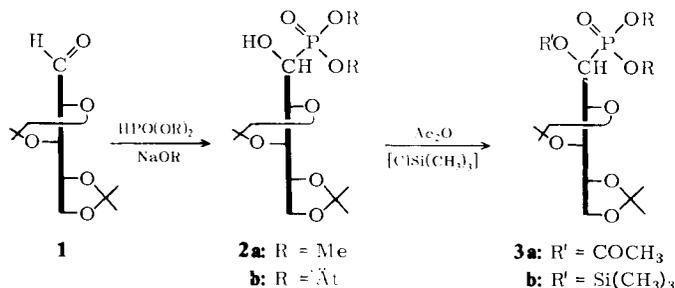
2,3:4,5-Di-*O*-isopropyliden-*D*-xylose (**1**)³⁾ reagiert mit Dimethylphosphit oder Diäthylphosphit bei Gegenwart katalytischer Mengen des entsprechenden Natriumalkoholats

¹⁾ X. Mitteil.: H. Paulsen und W. Bartsch, Chem. Ber. 108, 1229 (1975), vorstehend.

²⁾ H. Paulsen und H. Kuhne, Chem. Ber. 107, 2635 (1974).

³⁾ O. T. Dalley und R. J. McIlroy, J. Chem. Soc. 1949, 555.

zu den Phosphonaten **2a** und **b**, die beide in kristalliner Form isolierbar sind. Die Einheitlichkeit der Kristalle von **2a** wurde durch Überführung in das Acetat **3a** und den Trimethylsilyläther **3b** überprüft. Beide Verbindungen zeigen im Gaschromatogramm nur einen einzigen Peak. Setzt man jedoch den Gesamtreaktionsansatz von **2a** zu den Derivaten **3a** und **3b** um, so beobachtet man gaschromatographisch zwei isomere Phosphonate im Verhältnis 86 : 14. Man erfaßt jetzt beide am neuen chiralen Zentrum C-1 unterschiedlich konfigurierten Produkte. Eines der beiden Produkte liegt offenbar in überwiegenden Anteilen vor und ist daher kristallin direkt aus dem Reaktionsansatz gewinnbar.



Die Reaktion von **1** mit Dialkylphosphit verläuft demnach stereoselektiv bevorzugt zu einem Hauptprodukt. Leider liegen über die Reaktion von **1** mit Grignard-Verbindungen keine Vergleichsergebnisse vor wie bei der 2,3:4,5-Di-*O*-isopropyliden-D-arabinose⁴⁾. Bei dieser Verbindung führen Grignard-Reaktion und Dialkylphosphit-Umsetzung, wie wir zeigen konnten²⁾, zum gleichen Isomeren mit *S*-Konfiguration. NMR-Studien an Acetylderivaten von **2** können hier zum Konfigurationsproblem keine wesentlichen Informationen beitragen, da für beide Isomeren von **2** eine ideale Zickzackkonformation nicht erwartet werden kann⁵⁾.

Die Additionsreaktion an **1** dürfte aber im wesentlichen durch die Anordnung des Sauerstoffs an C-2 gelenkt werden. Da in **1** der Sauerstoff an C-2 umgekehrt konfiguriert ist wie in der entsprechenden *arabino*-Verbindung, nehmen wir an, daß das kristalline Hauptprodukt **2** an C-1 die *R*-Konfiguration besitzt. Nach den Forderungen der *Cram*schen Regel ist ebenfalls bevorzugt ein Produkt der *R*-Konfiguration zu erwarten.

Glycerinphosphonate sind im Hinblick auf die Bedeutung der Glycerinphosphate bei den Glykolyseprozessen als Analoga von besonderem Interesse. In diesem Zusammenhang wurden bereits 3-Desoxyglycerinaldehyd-3-phosphonsäure⁶⁾ und 2,3-Dihydroxypropan-1-phosphonsäure⁷⁾ synthetisiert. 2,3-*O*-Isopropyliden-D-glycerinaldehyd, nach *H. O. L. Fischer*⁸⁾ durch Bleitetraacetatspaltung von 1,2:5,6-Isopropylidenmannit leicht zugänglich, reagiert mit Dialkylphosphiten unter Alkoholatkatalyse zu den 2,3-*O*-Isopropyliden-D-glycerin-1-phosphonsäure-dialkylestern **5a**, **b** und **c**. Alle drei Verbindungen werden als viskoses Öl erhalten.

⁴⁾ *W. A. Bonner*, *Advan. Carbohyd. Chem.* **6**, 251 (1951); *T. D. Inch, R. V. Ley und P. Rich*, *J. Chem. Soc. C* **1968**, 1693.

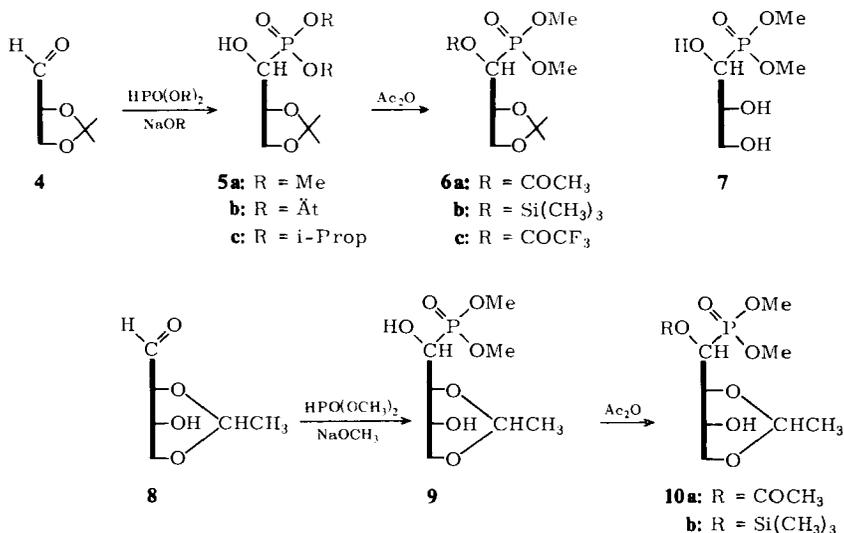
⁵⁾ *D. Horton und J. D. Wander*, *Carbohydr. Res.* **10**, 279 (1969); **15**, 271 (1970); *S. J. Angyal, R. LeFur und D. Gagnaire*, ebenda **23**, 121, 135 (1972).

⁶⁾ *E. Baer und R. Robinson*, *Can. J. Chem.* **51**, 104 (1973).

⁷⁾ *B. A. Arbuzov und B. P. Lugovkin*, *Zh. Obshch. Khim.* **22**, 1193 (1952) [*C. A.* **47**, 4871 (1953)].

⁸⁾ *H. O. L. Fischer und E. Baer*, *J. Biol. Chem.* **128**, 463 (1939).

Im Falle des Dimethylphosphonats **5a** wurde das Verhältnis der bei dieser Reaktion gebildeten Isomeren geprüft. Hierzu wurde **5a** in das Acetat **6a**, den Trimethylsilyläther **6b** und das Trifluoracetat **6c** übergeführt und jeweils gaschromatographisch untersucht. Es ergab sich ein Isomerenverhältnis von 59:41. Die *Abramov*-Reaktion mit **4** verläuft demnach nicht stereoselektiv. Entsprechende Ergebnisse erhält man auch bei der Umsetzung von 2,3-*O*-Isopropyliden-*D*-glyceraldehyd (**4**) mit Grignard- und Lithium-Verbindungen. *Ohgo* et al.⁹⁾ fanden hierbei ein Produktverhältnis von *erythro*- zu *threo*-Form wie 53:47, *Delton* und *Yuen*¹⁰⁾ ein Verhältnis von 42:58.



Die *S*- und *R*-Form von **5a** zeigten ein so ähnliches chromatographisches Verhalten, daß eine Auftrennung beider Komponenten nicht möglich war. Es ist auch nicht gelungen, die gaschromatographische Trennung von **6a**, **b** oder **c** im präparativen Maßstab durchzuführen, da beim Eingeben größerer Mengen weitgehende Zersetzung der Substanzen eintrat. Durch Behandeln von **5a** mit stark saurem Ionenaustauscher (5 h, 40 °C) ist das entblockierte Phosphonat **7** zu erhalten.

In der Tetrose-Reihe ließ sich 2,4-*O*-Äthyliden-*D*-erythrose (**8**) mit Dimethylphosphit zum α -Hydroxyphosphonat **9** umsetzen. Die gaschromatographische Untersuchung des Produktes der Acetylierung (**10a**) und der Silylierung (**10b**) zeigte, daß hier eine Isomerenverteilung von 53:47 vorlag. Die *Abramov*-Reaktion verläuft mit **8**, wie mit **4**, nicht stereoselektiv. *S*- und *R*-Verbindung werden in nahezu gleichen Anteilen gebildet.

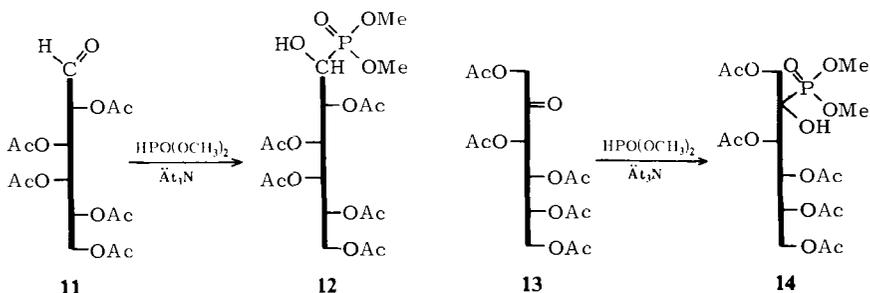
In der Hexose-Reihe hatten *Alexander* und *Barthel*¹¹⁾ bereits 2,3,4,5,6-Penta-*O*-acetyl-*al*-*D*-glucose mit Dimethylphosphit zu einem Phosphonat umsetzen können, das zu 30% kristallin isoliert wurde und daher vermutlich ein einheitliches Isomeres darstellt, dessen Konfiguration an C-1 allerdings ungeklärt bleibt. 2,3,4,5,6-Penta-*O*-acetyl-*al*-*D*-galactose

⁹⁾ Y. *Ohgo*, I. *Yoshimura*, M. *Kono* und T. *Sato*, Bull. Chem. Soc. Japan 42, 2957 (1969).

¹⁰⁾ M. H. *Delton* und G. U. *Yuen*, J. Org. Chem. 33, 2473 (1968).

¹¹⁾ B. H. *Alexander* und W. F. *Barthel*, J. Org. Chem. 23, 101 (1958).

(11) und 1,3,4,5,6-Penta-*O*-acetyl-D-fructose (13) ließen sich mit Dimethylphosphit bei Gegenwart katalytischer Mengen Triäthylamin zur Reaktion bringen (50°C), wobei bereits erhebliche Bräunung eintrat. Nach chromatographischer Reinigung wurden die Phosphonate 12 und 14 isoliert. Es wird angenommen, daß die Produkte 12 und 14 jeweils beide der möglichen Isomeren enthalten. Eine gaschromatographische Überprüfung der Isomerenanteile war infolge der Zersetzlichkeit der Verbindungen in diesem Fall nicht möglich.



Darstellung von α -Aminophosphonaten

Die Untersuchungen haben gezeigt, daß acyclische blockierte Zucker mit freier Carbonylgruppe ohne Schwierigkeiten unter Alkalikatalyse Dialkylphosphite addieren zu α -Hydroxyphosphonaten. Reagieren entsprechende Schiffsche Basen in gleicher Weise mit Dialkylphosphiten? In diesem Fall sind als Reaktionsprodukte α -Aminophosphonate zu erwarten, die insofern von Interesse sind, als Aminophosphonate verschiedenen Typs in den letzten Jahren in der Natur aufgefunden worden sind¹²⁾. Einfache Schiffsche Basen können, wie Untersuchungen von *Fields*¹³⁾ zeigen, mit Dialkylphosphiten zur Reaktion gebracht werden¹³⁻¹⁶⁾.

Aus 2,3:4,5-Di-*O*-isopropyliden-D-arabinose (15)¹⁷⁾ war durch direkte Umsetzung mit Benzylamin zunächst die Schiffsche Base 16 erhältlich. Diese wird am günstigsten unmittelbar ohne zusätzliche Alkalikatalyse mit Dimethylphosphit umgesetzt. Man erhält dann das α -Benzylamino-phosphonat 17, das am besten wiederum direkt hydrogenolytisch zum α -Amino-phosphonat 18 gespalten wird. Das α -Amino-phosphonat 18 ist kristallin isolierbar und sollte daher nur eines der beiden bei der Kondensation gebildeten Isomeren in reiner Form darstellen. In Analogie zur *Abramov*-Reaktion von 15, bei der ausschließlich das *S*-Isomere gebildet wird²⁾, erscheint die Annahme statthaft, daß hier die Reaktion in gleicher Weise stereoselektiv gelenkt wird. Unter dieser Voraussetzung wäre dem kristallinen Produkt 18 gleichfalls *S*-Konfiguration an C-1 zuzuordnen. Durch Behandlung von 18 mit stark saurem Ionenaustauscher ist unter vollständiger Deblockierung die freie 1-Amino-1-desoxy-D-arabit-1-phosphonsäure (19) zu erhalten.

¹²⁾ M. Horiguchi und M. Kandatsu, *Nature* (London) **184**, 901 (1969); J. S. Kittredge und E. Roberts, *Science* **164**, 37 (1969).

¹³⁾ E. K. Fields, *J. Amer. Chem. Soc.* **74**, 1528 (1952).

¹⁴⁾ D. Giron-Forest und G. Thomas, *Bull. Soc. Chim. France* **1972**, 296.

¹⁵⁾ H. Hoffmann und H. Förster, *Monatsh. Chem.* **99**, 380 (1968).

¹⁶⁾ N. Kreuzkamp und G. Cordes, *Liebigs Ann. Chem.* **623**, 103 (1959).

¹⁷⁾ J. English und P. H. Griswold, *J. Amer. Chem. Soc.* **70**, 1390 (1948).

1-O-Acetyl-2,3:4,5-di-O-isopropyliden-D-xylit-1-phosphonsäure-dimethylester (3a): 100 mg **2a** in 5 ml Pyridin wurden unter Rühren mit 100 mg Acetanhydrid versetzt. Nach 24 h wurden Pyridin und überschüssiges Acetanhydrid an der Ölpumpe abgesaugt. Reste von Pyridin und Essigsäure wurden durch Nachdestillation mit Toluol entfernt. Der verbleibende Sirup wurde aus Äther/Petroläther (60/70°C) umkristallisiert. Ausb. 105 mg (94%). Schmp. 90–92°C. $[\alpha]_D^{20} = -18.8^\circ$ ($c = 1.01$ in CHCl_3). Gaschromatographische Retentionszeit auf einer XE 60 Säule 180°C: 63 min (86%), 55 min (14%).

¹H-NMR (CDCl_3): 1-H δ 5.48, 2-H 4.38, 3-H, 4-H, 5-H und 5'-H 4.3–3.83, 1-OAc 2.13, P–O–CH₃ 3.80 und 3.72. Isoprop. 1.40 + 1.38 ppm. $J_{1,2}$ 4.0, $J_{2,3}$ 7.0, $J_{1,P}$ 12.0, $J_{2,P}$ 7.0 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 47.27 H 7.08 P 8.02

2,3-O-Isopropyliden-D-glycerin-1-phosphonsäure-dimethylester (5a): 4.5 g 2,3-O-Isopropyliden-D-glycerinaldehyd (**4**)⁸⁾ wurden mit 4.0 g Dimethylphosphit innig vermischt und mit 20 Tropfen Natriummethylatlösung (10proz.) versetzt. Nach Abklingen der stark exothermen Reaktion wurde über eine Säule gereinigt (Kieselgel/Essigester). Ausb. 4.3 g Sirup (52%), der beide Isomeren (1S- und 1R-Form) im Verhältnis 41:59 enthält. Gaschromatographische Retentionszeiten der Acetate **6a** auf einer XE 60 Säule bei 180°C: 16 min (41%) und 19 min (59%). $[\alpha]_D^{20} = -10.8^\circ$ ($c = 2.8$ in CHCl_3).

$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_6\text{P}$ (240.2) Ber. C 39.71 H 7.08 P 12.82 Gef. C 39.58 H 7.11 P 12.58

2,3-O-Isopropyliden-D-glycerin-1-phosphonsäure-diäthylester (5b): 500 mg **4** wurden mit 500 mg Diäthylphosphit und 5 Tropfen Natriumäthylatlösung (10proz.) umgesetzt. Aufarbeitung wie unter **5a** lieferte 460 mg (45%) Sirup (1S- und 1R-Form). $[\alpha]_D^{20} = -8.2^\circ$ ($c = 2.3$ in CHCl_3).

$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{P}$ (268.2) Ber. C 44.72 H 7.82 P 11.51 Gef. C 44.82 H 7.89 P 11.32

2,3-O-Isopropyliden-D-glycerin-1-phosphonsäure-diisopropylester (5c): 500 mg **4** wurden mit 500 mg Diisopropylphosphit vermischt und mit 5 Tropfen Natriumisopropylatlösung (10proz.) versetzt. Aufarbeitung wie unter **5a** ergab 450 mg (38%) Sirup (1S- und 1R-Form). $[\alpha]_D^{20} = -14.7^\circ$ ($c = 3.7$ in CHCl_3).

$\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{P}$ (296.3) Ber. C 48.65 H 8.51 P 10.46 Gef. C 47.89 H 8.20 P 10.11

1-O-Acetyl-2,3-O-isopropyliden-D-glycerin-1-phosphonsäure-dimethylester (6a): 100 mg **5a** in 10 ml Pyridin wurden unter Rühren mit 100 mg Acetanhydrid versetzt. Aufarbeitung wie unter **3a** gab 102 mg (87%) Sirup (1S- und 1R-Form). $[\alpha]_D^{20} = -9.7^\circ$ ($c = 2.25$ in CHCl_3).

¹H-NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): Isomeres a): 1-H δ 5.48, 2-H und 3-H 4.68–4.39, 1-OAc 2.17, P–O–CH₃ 4.05 und 3.82 s, Isoprop. 1.55 und 1.35 ppm. $J_{1,2}$ 3.6, $J_{1,P}$ 11.4 Hz. – Isomeres b): 1-H δ 5.37, 2-H und 3-H 4.68–4.39, 1-OAc 2.17, P–O–CH₃ 4.05 und 3.82, Isoprop. 1.55 und 1.35 ppm. $J_{1,2}$ 6.4, $J_{1,P}$ 11.0 Hz.

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_7\text{P}$ (282.1) Ber. C 42.72 H 6.79 P 10.99 Gef. C 42.58 H 6.68 P 10.72

D-Glycerin-1-phosphonsäure-dimethylester (7): Zu 500 mg **5a** in 20 ml Wasser wurde eine Spatelspitze Levatit S 100 H⁺ gegeben. Nach 5 h Rühren bei 40°C wurde vom Ionenaustauscher abfiltriert und das Filtrat eingengt. Man erhielt 415 mg Sirup (1S- und 1R-Form) (quantitativ). $[\alpha]_D^{20} = -6.4^\circ$ ($c = 3.4$ in Methanol).

$\text{C}_5\text{H}_{13}\text{O}_6\text{P}$ (200.1) Ber. C 30.06 H 6.55 P 15.48 Gef. C 29.83 H 6.66 P 15.13

2,4-O-Äthyliden-D-erythrit-1-phosphonsäure-dimethylester (9): 500 mg 2,4-O-Äthyliden-D-erythrose (**8**) wurden mit 500 mg Dimethylphosphit vermischt und mit 10 Tropfen Natriummethylatlösung (10proz.) versetzt. Nach dem Abklingen der Reaktion wurde über eine Säule gereinigt (Kieselgel/Methanol). Ausb. 473 mg (54%) Sirup (1S- und 1R-Form). Das Verhältnis der Isomeren

betrug 47 : 53. Gaschromatographische Retentionszeiten des Acetylierungsproduktes **10a** auf einer XE 60 Säule 160°C: 36 min (47%) und 39 min (53%). $[\alpha]_D^{20} = -7.35^\circ$ ($c = 0.89$ in Methanol).

$C_8H_{17}O_7P$ (256.2) Ber. C 43.69 H 6.68 P 12.07 Gef. C 43.57 H 6.50 P 12.31

2,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-D-galactit-1-phosphonsäure-dimethylester (12): 1.0 g 2,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-*al*-D-galactose (**11**) wurde, mit 1.5 g Dimethylphosphit vermischt, auf 50°C erhitzt. Dann wurden 20 Tropfen Triäthylamin hinzugefügt, und nach 5 h bei 50°C wurde aufgearbeitet. Katalysator und überschüssiges Phosphit wurden i. Vak. abdestilliert, der Rückstand über eine Kieselgelsäule gereinigt (Kieselgel/Methanol). Ausb. 475 mg Sirup (37%).

$C_{18}H_{29}O_{14}P$ (501.4) Ber. C 43.19 H 5.84 P 6.19 Gef. C 42.93 H 5.71 P 6.38

1,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-D-sorbit- und -D-mannit-2-phosphonsäure-dimethylester (14): 1.0 g 1,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-D-fructose (**13**) wurde, mit 1.5 g Dimethylphosphit vermischt, auf 50°C erhitzt. Dann wurden 20 Tropfen Triäthylamin zugefügt, und nach 5 h bei 50°C wurde wie bei **12** aufgearbeitet. Ausb. 320 mg Sirup (25%).

$C_{18}H_{29}O_{14}P$ (501.4) Ber. C 43.19 H 5.84 P 6.19 Gef. C 42.79 H 5.61 P 6.43

1-Amino-1-desoxy-2,3:4,5-di-O-isopropyliden-D-arabit-1-phosphonsäure-dimethylester (18): 1.35 g 2,3:4,5-Di-O-isopropyliden-D-arabinose (**15**)¹⁷⁾ wurden mit 0.6 g frisch destilliertem Benzylamin 1 h bei 60°C gerührt. Die gebildete Schiffische Base **16** wurde unmittelbar weiterumgesetzt zu **17**. 1.95 g **16** wurden 20 h bei 60°C unter Rühren mit 0.8 g Dimethylphosphit unter Zusatz von 1.0 g Molekularsieb erhitzt. Der Ansatz wurde über eine Säule gereinigt (Kieselgel/Essigester). Ausb. 2.3 g Sirup (72%), der unmittelbar der Hydrierung unterworfen wurde. 1.4 g **17** wurden in 100 ml Methanol mit 500 mg Pd/Kohle (10proz.) unter Rühren bei Raumtemp. hydriert. In 6 h wurden 170 ml Wasserstoff aufgenommen. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat eingengt und der Rückstand aus Äther/Petroläther (60–70°C) umkristallisiert. Ausb. 1.02 g (92%). Schmp. 205 bis 210°C (ab 170°C beginnende Bräunung). $[\alpha]_D^{20} = +22.9^\circ$ ($c = 0.45$ in $CHCl_3$).

$C_{13}H_{26}NO_7P$ (339.3) Ber. C 46.06 H 7.73 N 4.13 P 9.15
Gef. C 46.18 H 7.78 N 4.07 P 9.03

1-Amino-1-desoxy-D-arabit-1-phosphonsäure (19): 500 mg **18** wurden 20 h bei 90°C mit einer Spatelspitze Levatit S 100 H⁺ gerührt. Die Lösung wurde vom Ionenaustauscher abfiltriert und eingengt. Ausb. 317 mg Sirup (93%). $[\alpha]_D^{20} = +8.67^\circ$ ($c = 2.57$ in H_2O).

$C_5H_{14}NO_7P$ (231.1) Ber. C 26.00 H 6.11 N 6.06 P 13.43
Gef. C 25.83 H 6.17 N 5.98 P 13.13