

Phosphorhaltige Kohlenhydrate, XV<sup>1)</sup>

## Perkow-Reaktion an $\alpha$ -Acyloxyketozuckern zur Synthese von Enolphosphaten und deren Umwandlung

Joachim Thiem\*, Dieter Rasch und Hans Paulsen

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Hamburg,  
Martin-Luther-King-Platz 6, D-2000 Hamburg 13

Eingegangen am 10. März 1976

1,3,4,5,6-Penta-*O*-acetyl-*keto*-D-fructose (2) reagiert mit Trimethylphosphit in einer *Perkow*-Reaktion zu den Enolphosphaten 1 und 3, deren Hydrolyse 1-Desoxy-D-fructose (5) bzw. 3-Desoxy-D-*erythro*-hexulose (6) liefert. Aus 2,3,4,5,6-Penta-*O*-acetyl-*aldehydo*-D-glucose (7) entsteht mit Trimethylphosphit das Enolphosphat 9, dessen Hydrolyse zu 2-Desoxyglucose führt. Die *Perkow*-Reaktion von 3-Keto-2-acyloxy(sulfonyloxy)- und 2-Keto-3-acyloxy(sulfonyloxy)-Verbindungen vom Methyl-4,6-*O*-benzyliden- $\alpha$ -D-hexopyranosid-Typ 11 und 17 ergibt in Abhängigkeit von der Austrittsgruppe Enolphosphate 13 und 15 oder Gemische aus  $\alpha$ -Hydroxyphosphonaten 12 bzw. 18 mit 13 bzw. 15. Die alkalische Hydrolyse von 13 bzw. 15 führt zu den Desoxyulosen 14 bzw. 16. <sup>31</sup>P- und <sup>1</sup>H-NMR-Daten werden diskutiert.

Phosphorus-containing Carbohydrates, XV<sup>1)</sup>

### *Perkow* Reaction with $\alpha$ -Acyloxy Keto Sugars for the Synthesis of Enol Phosphates and their Reactions

*Perkow* reaction of 1,3,4,5,6-penta-*O*-acetyl-*keto*-D-fructose (2) with trimethyl phosphite yields the enol phosphates 1 and 3, the hydrolysis of which gives 1-deoxy-D-fructose (5) or 3-deoxy-D-*erythro*-hexulose (6), respectively. From 2,3,4,5,6-penta-*O*-acetyl-*aldehydo*-D-glucose (7) and trimethyl phosphite the enol phosphate 9 is obtained, which is hydrolysed to 2-deoxyglucose. By *Perkow* reaction of 3-keto-2-acyloxy(sulfonyloxy) and 2-keto-3-acyloxy(sulfonyloxy) compounds of the type methyl 4,6-*O*-benzylidene- $\alpha$ -D-hexopyranoside 11 and 17 enol phosphates 13 and 15 or mixtures of  $\alpha$ -hydroxyphosphonates 12 and 18, resp., with 13 and 15, resp., are obtained depending on the leaving group. Alkaline hydrolysis of 13 and 15 yields the deoxyuloses 14 and 16. <sup>31</sup>P- and <sup>1</sup>H n.m.r. data are discussed.

Bei der *Perkow*-Reaktion<sup>2,3)</sup> reagieren  $\alpha$ -Halogen-carbonylverbindungen mit Trimethylphosphit abweichend von der Michaelis-Arbuzov-Reaktion<sup>4,5)</sup> nicht zu  $\alpha$ -Keto-phosphonaten, sondern zu Enolphosphaten. *Perkow*-Reaktionen sind an  $\alpha$ -Halogen-

<sup>1)</sup> XIV. Mittel.: J. Thiem, M. Günther und H. Paulsen, Chem. Ber. 108, 2279 (1975).

<sup>2)</sup> W. Perkow, K. Ullrich und F. Meyer, Naturwissenschaften 39, 353 (1952).

<sup>3)</sup> F. W. Lichtenthaler, Chem. Rev. 61, 607 (1961).

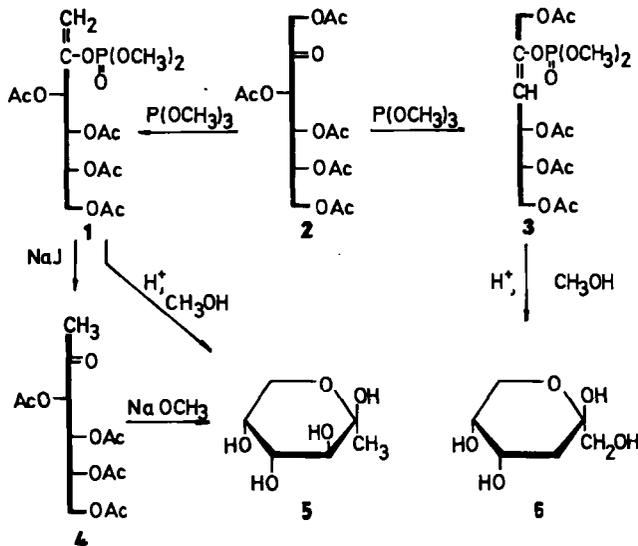
<sup>4)</sup> A. Michaelis und T. H. Becker, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 30, 1003 (1897); E. A. Arbuzov, ebenda 38, 1171 (1905).

<sup>5)</sup> L. A. Uzlava, Z. I. Glebova und Y. A. Zhdanov, J. Gen. Chem. USSR 42, 483 (1972) [C. A. 77, 19911j (1972)].

ketozyckern nur in Einzelfällen wenig erfolgreich vorgenommen worden<sup>5,6</sup>. Außerdem sind die Ausgangshalogenide oft schwierig zugänglich. Es wurde jetzt gefunden, daß *Perkow*-Reaktionen auch mit  $\alpha$ -Acyloxy- und  $\alpha$ -Sulfonyloxyketozyckern durchgeführt werden können. Der Einsatz von  $\alpha$ -Halogenketo-Verbindungen ist also nicht unbedingt notwendig. Damit steht eine einfachere Methode zur Darstellung von Enolphosphaten und deren Umwandlungsprodukten zur Verfügung.

### Reaktionen geschützter offenkettiger Carbonylzucker

Die Umsetzung von 1,3,4,5,6-Penta-*O*-acetyl-*keto*-D-fructose (2)<sup>7</sup> mit Trimethylphosphit als Reagenz und Lösungsmittel in der Siedehitze liefert zu über 95% die isomeren Enolphosphate 1 und 3 im Verhältnis 1:3. Die Produkte lassen sich chromatographisch leicht trennen. Es gelingt auch, 1 aus dem Gemisch direkt zu kristallisieren. Durch Essigsäurekatalyse ist die Umsetzung zu beschleunigen. Das Produktverhältnis 1:3 beträgt dann 1:2.



Es konnten Bedingungen gefunden werden, unter denen die Enolphosphate sauer zu hydrolysieren sind. Die Spaltung von **1** bzw. **3** gelingt in Aceton/1 N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1:1, v/v) bei Raumtemperatur oder in absolutem Methanol mit einer Spur konz. Schwefelsäure. Auf diesem Wege gelingt die Darstellung von 1-Desoxy-D-fructose (**5**)<sup>8</sup> aus **1** und 3-Desoxy-D-erythro-hexulose (**6**)<sup>9</sup> aus **3**.

<sup>6</sup>) A. Hampton, F. Perini und P. J. Harper, Carbohydr. Res. 37, 359 (1974).

<sup>7</sup>) M. L. Wolfrom und A. Thompson, Methods Carbohydr. Chem. 2, 213 (1963).

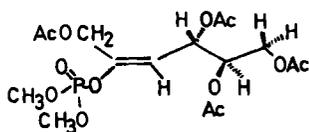
<sup>8</sup>) A. Ishuzu, B. Lindberg und O. Theander, Carbohydr. Res. 5, 329 (1967).

<sup>9</sup>) R. Kuhn, H. J. Haas und A. Seeliger, Chem. Ber. 94, 2534 (1961).

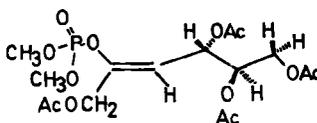
Bei der Umsetzung von **1** mit Natriumjodid in Aceton werden durch Abspaltung einer Methoxygruppe zunächst die Mononatriumsalze an der Phosphatgruppierung gebildet, die jedoch nicht isolierbar sind. Parallel dazu tritt eine Spaltung der Enol-esterbindung ein, und 3,4,5,6-Tetra-*O*-acetyl-1-desoxy-*keto*-*D*-fructose (**4**) wird in mäßigen Ausbeuten isoliert. Die Drehung<sup>10)</sup> und spektroskopische Daten sowie die Zémlen-Abspaltung der Acetylgruppen zu **5** belegen die Struktur von **4**. Eine entsprechende Umsetzung von **3** gelingt nicht. Zur weiteren Überprüfung der Strukturen werden **1** und **3** mit Natriumborant in wäßrigem Methanol unter gleichzeitig ablaufender alkalischer Hydrolyse zu den Gemischen epimerer Desoxyhexite reduziert. **1** gibt dabei ein Gemisch aus 6-Desoxy-*D*-manno-hexit und 6-Desoxy-*L*-gulo-hexit, und aus **3** entstehen 3-Desoxy-*D*-ribo-hexit und 3-Desoxy-*D*-arabino-hexit, die chromatographisch mit *D*-Mannit bzw. *D*-Sorbit verglichen wurden.

Die <sup>31</sup>P-NMR-Daten mit  $\delta = +5.0$  für **1** und  $+4.9$  ppm für **3** liegen in dem für Enolphosphate typischen Bereich der chemischen Verschiebung<sup>11)</sup>. In den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren zeigen sich die Methylsignale der verbliebenen vier Acetoxygruppen und ein doppeltes Dublett für die diastereotopen Dimethoxyphosphorylgruppen. Die Größe der Verschiebungsdifferenz der anisochronen Methoxygruppen ist neben der Abhängigkeit von der Besetzungsdichte in den möglichen Konformeren, von der Temperatur und dem Lösungsmittel auch eine Funktion des Abstandes zwischen prochiralem Zentrum und dem Asymmetriezentrum im Molekül<sup>12)</sup>. Die Aufspaltung in [*D*<sub>6</sub>]Benzol bei **1** mit einem Abstand über drei Bindungen ist wie erwartet mit  $\Delta\delta = 0.06$  ppm größer als bei **3** mit einem Abstand über vier Bindungen und  $\Delta\delta = 0.02$  ppm. Im kristallinen **1** koppeln die vinylischen Protonen 1- und 1'-H untereinander, ferner mit dem allylischen 3-H und mit dem Phosphoramot. In **3** dagegen bilden die Protonen 1- und 1'-H ein AB-System aus, bei dem eine <sup>4</sup>*J*<sub>11P</sub>-Kopplung nicht beobachtet wird.

Die geometrische Isomerie läßt erwarten, daß **3** in der *E*- oder der *Z*-Konfiguration auftritt.



3-E



3-Z

Einen signifikanten Effekt auf die Verschiebung des 3-H-Signals sollte die Dimethoxyphosphorylgruppe mit ihrer Elektronendonoreigenschaft aufweisen, indem ein zu dieser Gruppe *trans*-ständiges Proton stärker entschirmt wird als ein *cis*-ständiges<sup>13,14)</sup>. Die Gültigkeit einer

<sup>10)</sup> M. L. Wolfrom, D. I. Waisblat, W. H. Zorphy und S. W. Waisbrøt, J. Amer. Chem. Soc. **63**, 201 (1941).

<sup>11)</sup> E. M. Gaydou, Can. J. Chem. **51**, 3412 (1973); D. B. Denney und F. A. Wagner jr., Phosphorus **3**, 27 (1973).

<sup>12)</sup> W. B. Jennings, Chem. Rev. **75**, 307 (1975).

<sup>13)</sup> I. J. Borowitz, S. Firstenberg, E. W. R. Casper und R. K. Crouch, J. Org. Chem. **36**, 3282 (1971).

<sup>14)</sup> I. J. Borowitz, K. C. Yee und R. K. Crouch, J. Org. Chem. **38**, 1713 (1973); C. B. C. Boyce, S. B. Webb, L. Philipps und P. A. Worthington, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1973**, 2881.

Berechnung chemischer Verschiebungen für olefinische Protonen nach den Regeln von *Tobey*<sup>15)</sup> und *Pascal*<sup>16)</sup> an substituierten Äthylenen nach  $\delta = 5.27 + \sigma_{gem} + \sigma_{cis} + \sigma_{trans}$  unter Verwendung der von *Borowitz*<sup>13)</sup> gegebenen Inkremente für die Dimethoxyphosphorylgruppe ( $\sigma_{gem} = 1.42$ ,  $\sigma_{cis} = -0.30$ ,  $\sigma_{trans} = -0.50$  ppm) läßt sich an Hand der Verbindung **1** überprüfen. Danach berechnet sich für das *cis*-ständige 1-H  $\delta = 4.90$  ppm, gefunden wird 5.12 ppm. Für das *trans*-ständige 1'-H gibt die Inkrementrechnung  $\delta = 4.75$  gegenüber der gemessenen Verschiebung 4.81 ppm.

Für die 3-*Z*-Form mit *trans*-ständigem 3-H berechnet sich  $\delta = 5.42$ , für die 3-*E*-Form mit *cis*-ständigem 3-H  $\delta = 5.57$  ppm. Gefunden wird  $\delta = 5.61$  ppm; demnach dürfte **3** in der *E*-Konfiguration vorliegen. Dieser Befund wird gestützt durch die Größe der allylischen Phosphorkopplung  $^4J_{POC=CH} = 1.8$  Hz in **3**, die einem Wert für eine *cisoid*-Kopplung (*E*) näher kommt als einem Wert für eine *transoid*-Kopplung (*Z*)<sup>17)</sup>.

Das *E*-Isomere mit den *trans*-ständigen voluminösen Resten sollte aus sterischen Gründen stabiler sein als das *Z*-Isomere. Dies entspricht den Ergebnissen anderer Autoren über die Stereospezifität der *Perkow*-Reaktion<sup>13, 14, 18, 19)</sup>. Die weiteren Kopplungskonstanten in **1** legen für den Rest des Moleküls eine planare Zickzackanordnung ähnlich wie in **2**<sup>20)</sup> nahe, während in **3** die Protonen 3- und 4-H offensichtlich in einer Ebene liegen.

Bei der Umsetzung von 2,3,4,5,6-Penta-*O*-acetyl-aldehydo-D-glucose (**7**)<sup>21)</sup> mit Trimethylphosphit führt die Reaktion bei 140°C (2 h) zu dem Epimerengemisch aus 2,3,4,5,6-Penta-*O*-acetyl-1-*C*-dimethoxyphosphoryl-D-*erythro*-L-*lyxo*- und -D-*erythro*-L-*xylo*-hexit (**8**, R=H), das bereits durch *Abramov*-Reaktion aus **7** und Dimethylphosphit unter Basenkatalyse dargestellt wurde<sup>22)</sup>. Trennung und Zuordnung der Stereoisomeren bei **8** (R=H) wurden seinerzeit<sup>22)</sup> im Gegensatz zu neueren Untersuchungen an ähnlichen Verbindungen<sup>23)</sup> nicht durchgeführt und wurden auch hier nicht weiter verfolgt. Als Nebenprodukt wird bei der Reaktion das Epimerengemisch der  $\alpha$ -Methoxyphosphonate **8** (R=CH<sub>3</sub>) nachgewiesen, die durch Methylierung aus **8** (R=H) wegen dessen Alkalilabilität bisher nicht erhalten werden konnten<sup>24)</sup>. Deacetylierung von **8** (R=CH<sub>3</sub>) und Behandlung mit saurem Ionenaustauscher gibt das Epimerengemisch der stark sauren 1-*O*-Methyl-1-phosphonsäuren mit dem charakteristischen Singulett der *O*-Methylgruppe bei  $\delta = 3.40$  ppm. Bei Absenkung der Reaktionstemperatur auf 100°C wird bei der Reaktion mit **7** teilweise das *Perkow*-Produkt gebildet. Dabei entsteht neben **8** 3,4,5,6-Tetra-*O*-acetyl-2-desoxy-1-*O*-dimethoxyphosphoryl-D-*arabino*-hex-1(*E*)-enit (**9**) in 15proz. Ausbeute.

Die <sup>31</sup>P-chemische Verschiebung mit  $\delta = +2.7$  ppm liegt in dem für Enolphosphate charakteristischen Bereich. Das Protonenresonanzspektrum zeigt die erwarteten Signale für die funktionellen Gruppen sowie die Protonen an der Zuckerkette. Aus der olefinischen

<sup>15)</sup> S. W. Tobey, J. Org. Chem. **34**, 1281 (1969).

<sup>16)</sup> C. Pascual, J. Meier und W. Simon, Helv. Chim. Acta **49**, 164 (1966).

<sup>17)</sup> E. M. Gaydou, Tetrahedron Lett. **1972**, 4469.

<sup>18)</sup> I. J. Borowitz, S. Firstenberg, G. B. Borowitz und D. Schuessler, J. Amer. Chem. Soc. **94**, 1623 (1972).

<sup>19)</sup> E. M. Gaydou, Tetrahedron Lett. **1972**, 4473.

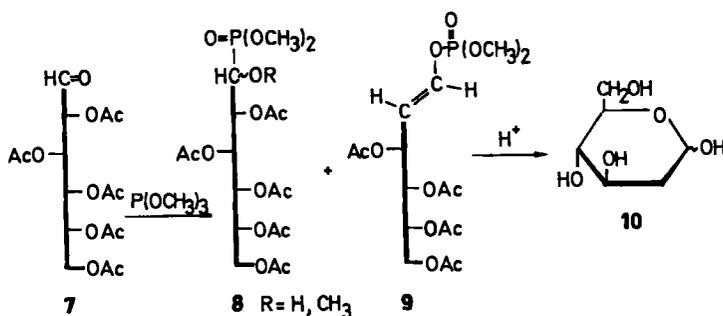
<sup>20)</sup> D. Horton und D. Wänder, Carbohydr. Res. **10**, 279 (1969); S. J. Angyal und K. James, Aust. J. Chem. **23**, 1223 (1970).

<sup>21)</sup> M. L. Wölfrom, J. Amer. Chem. Soc. **51**, 2188 (1929).

<sup>22)</sup> B. H. Alexander und W. F. Barthel, J. Org. Chem. **23**, 101 (1958).

<sup>23)</sup> H. Paulsen und H. Kuhne, Chem. Ber. **107**, 2635 (1974).

<sup>24)</sup> H. Kuhne, Dissertation, Univ. Hamburg 1973.



Kopplungskonstante der Protonen 1- und 2-H ( $J_{1,2} = 11.6$  Hz) ist eine *trans*-Anordnung abzuleiten<sup>25)</sup>, womit **9** die *E*-Konfiguration einnimmt. Die weiteren Daten und damit die Konformation von **9** sind vollständig mit der planaren Zickzackkonformation im Tetraacetyl-D-*arabino*-Rest von 3,4,5,6-Tetra-*O*-acetyl-1,2-didesoxy-1-*C*-dimethoxyphosphoryl-D-*arabino*-hex-1(*E*)-enit<sup>26)</sup> vergleichbar.

Die Hydrolyse von **9** ergibt 2-Desoxy-D-glucose (**10**), die mit einer authentischen Probe identisch ist.

### Umsetzungen an cyclischen Ketozuckern

Zur Untersuchung sterischer Anforderungen bei der *Perkow*-Reaktion können cyclische Ketozucker mit  $\alpha$ -ständigen Acyloxy- oder Sulfonyloxyresten vom Typ **11** und **17** eingesetzt werden. Versuche zur Darstellung der hierzu isomeren Ulosen mit jeweils axialen Austrittsgruppen an C-2 oder C-3 durch Öffnung der Methyl-2,3-anhydro-4,6-*O*-benzyliden- $\alpha$ -D-manno- und -alloypyranoside mit Benzoesäure<sup>27)</sup> und Oxidation der so gewonnenen Methyl-4,6-*O*-benzyliden-3-*O*-benzoyl-<sup>28)</sup> und -2-*O*-benzoyl-<sup>29)</sup> - $\alpha$ -D-altropyranoside führen ausschließlich zur Bildung von **17** (R = Bz) bzw. **11** (R = Bz). Unter diesen Bedingungen der Oxidation dürfte eine Keto-Enol-artige Epimerisierung eintreten<sup>30)</sup>.

Setzt man Methyl-2-*O*-benzoyl-4,6-*O*-benzyliden- $\alpha$ -D-ribo-3-hexopyranosulosid (**11b**)<sup>31)</sup> sechs Stunden mit Trimethylphosphit unter Rückfluß um, so tritt vollständige Umsetzung unter Bildung dreier Produkte ein. Durch fraktionierte Kristallisation und Chromatographie gelingt die Trennung der Produkte, deren Struktur als  $\alpha$ -Hydroxyphosphonat Methyl-2-*O*-benzoyl-4,6-*O*-benzyliden-3-*C*-dimethoxyphosphoryl- $\alpha$ -D-alloypyranosid (**12b**) (41 %), Enolphosphat Methyl-4,6-*O*-benzyliden-2-desoxy-3-*O*-dimethoxyphosphoryl- $\alpha$ -D-*erythro*-hex-2-enopyranosid (**13**) (35 %) und Desoxyulose Methyl-4,6-*O*-benzyliden-2-desoxy- $\alpha$ -D-*erythro*-3-hexopyranosulosid (**14**) (6 %) identifiziert werden kann. Die Ulose **14** ist offenbar durch Hydrolyse von **13** gebildet worden. Entsprechend

<sup>25)</sup> G. W. Fischer und P. Schneider, Chem. Ber. **106**, 435 (1973).

<sup>26)</sup> H. Paulsen und W. Bartsch, Chem. Ber. **108**, 1732 (1975).

<sup>27)</sup> J. Kocourek, Carbohydr. Res. **3**, 502 (1967).

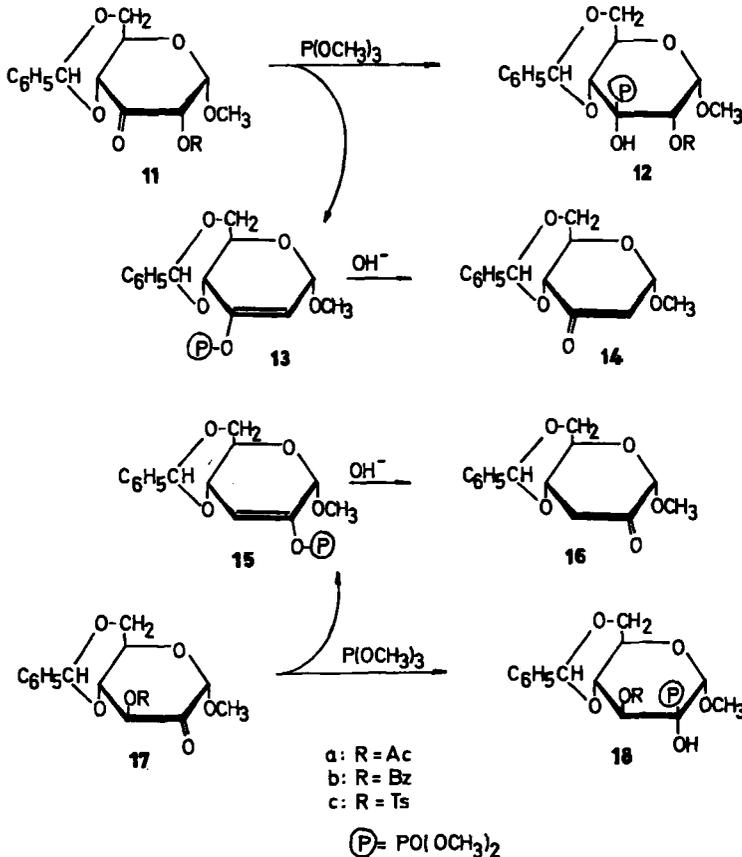
<sup>28)</sup> R. W. Jeanloz und D. A. Jeanloz, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 5692 (1958).

<sup>29)</sup> N. L. Holder und B. Fraser-Reid, Synthesis **1972**, 83.

<sup>30)</sup> R. F. Butterworth und S. Hanessian, Synthesis **1971**, 70.

<sup>31)</sup> P. M. Collins, D. Gardiner, S. Kumar und W. G. Overend, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1972**, 2596.

gibt die Umsetzung von Methyl-3-*O*-benzoyl-4,6-*O*-benzyliden- $\alpha$ -D-arabino-2-hexopyranosulosid (**17b**) mit Trimethylphosphit Methyl-3-*O*-benzoyl-4,6-*O*-benzyliden-2-*C*-dimethoxyphosphoryl- $\alpha$ -D-glucopyranosid (**18b**) (36%), Methyl-4,6-*O*-benzyliden-3-desoxy-2-*O*-dimethoxyphosphoryl- $\alpha$ -D-erythro-hex-2-enopyranosid (**15**) (40%) und Methyl-4,6-*O*-benzyliden-3-desoxy- $\alpha$ -D-erythro-2-hexopyranosulosid (**16**) (5%).



Der Einfluß der Art der Austrittsgruppe auf den Ablauf der *Perkow*-Reaktion wird erkennbar am Vergleich der Umsetzung des Acetats **11a**<sup>32)</sup>, des Benzoats **11b** und des Tosylats **11c**<sup>33)</sup>. Von **11a** und **b** ist eine vollständige Umsetzung erst nach etwa 6 h erreicht, während **11c** deutlich schneller in 4 h reagiert. Außerdem zeigt sich, daß die Produktverteilung von **12**:**13**:**14** bei Einsatz der Acetate und Benzoate praktisch gleich ist, bei Einsatz des Tosylats jedoch die Bildung des Enolphosphats erheblich zunimmt. Dies ist verständlich, da Sulfonsäureester bessere Austrittsgruppen als Benzoate oder Acetate sind. Die  $\alpha$ -Sulfonyloxyketosen reagieren daher mit längeren Reaktionszeiten

<sup>32)</sup> J. Defaye und A. Gadelle, Carbohydr. Res. 35, 264 (1975).

<sup>33)</sup> K. Onodera, S. Hirano und N. Kashimura, Carbohydr. Res. 6, 276 (1968).

auch schon bei niedrigeren Temperaturen und geben dann keine  $\alpha$ -Hydroxyphosphonate, sondern nur Enolphosphate, wobei auch die nachfolgende Hydrolyse gering bleibt<sup>34)</sup>.

Im <sup>31</sup>P-NMR-Spektrum findet sich die Resonanz bei  $\delta = -20.1$  ppm für **12b** im Bereich für  $\alpha$ -Hydroxyphosphonate, während bei **13** die Resonanz  $\delta = +5.1$  ppm im Phosphatbereich liegt. Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Enolphosphate **13** und **15** legen eine <sup>o</sup>H<sub>5</sub>-Halbsesselkonformation nahe, worauf besonders bei **13** der große Wert für  $J_{4,5} = 8.9$  Hz hinweist. Die weiteren Kopplungen sind klein, wie es für eine <sup>o</sup>H<sub>5</sub>-Halbsesselkonformation zu fordern ist. Die  $\alpha$ -Hydroxyphosphonate liegen nach den <sup>1</sup>H-NMR-Daten in einer *allo*- (**12b**) und einer *gluco*-Konfiguration (**18b**) vor. Hall et al.<sup>35)</sup> haben **12c** auch durch *Abramov*-Reaktion dargestellt und geben vergleichbare Kopplungskonstanten an. Bemerkenswert bei **12b** ist die beobachtete <sup>4</sup>J<sub>1,P</sub>-Kopplung mit 3.8 Hz, die eine *W*-Anordnung von 1-H mit Phosphor fordert<sup>36)</sup>. Für die *gluco*-Konfiguration in **18b** sprechen die folgenden Befunde: die Verbindung liegt, wie die großen Kopplungen  $J_{4,5} = J_{3,4} = 9.6$  Hz zeigen, in der <sup>4</sup>C<sub>1</sub>-Konformation vor. Die Kopplung  $J_{3,P} = 28.5$  Hz verlangt eine *trans*-diaxiale Anordnung von 3-H mit Phosphor an C-2, so daß an einer *gluco*-Konfiguration kein Zweifel besteht. Bei der Reaktion von **11b** zur *allo*-Verbindung **12b** ist offenbar die äquatoriale Stellung, bei der von **17b** zur *gluco*-Verbindung **18b** die axiale Stellung der Phosphonatgruppe bevorzugt.

Die Enolphosphate **13** und **14** sind nur in reinem Zustand stabil. Durch Hydrolyse mit verdünnter Natronlauge in Aceton ist aus **13** Methyl-4,6-*O*-benzyliden-2-desoxy- $\alpha$ -D-*erythro*-3-hexopyranosulosid (**14**)<sup>37)</sup> und aus **15** Methyl-4,6-*O*-benzyliden-3-desoxy- $\alpha$ -D-*erythro*-2-hexopyranosulosid (**16**)<sup>38)</sup> in quantitativer Ausbeute zu gewinnen.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Förderung der Untersuchungen.

## Experimenteller Teil

Die Umsetzungen wurden dünnschichtchromatographisch auf Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck) verfolgt. Laufmittel: Äther, Essigester, Essigester/Hexan (2:1), Chloroform/Äthanol (20:1), Toluol/Äthanol (1:3), Butanol/Methanol/Wasser (3:1:1). Anfärbung: konz. Schwefelsäure bzw. 0.15proz. äthanolische Naphthoresorcinlösung und 2 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1:1, v/v) sowie Wärmebehandlung (150°C). Säulenchromatographie an Kieselgel 60 (70–230 mesh), Schichtchromatographie auf 20 cm × 20 cm-Platten, 2 mm Schichtdicke (Merck). – Optische Drehungen: Perkin-Elmer 141 in 1-dm-Küvetten und Roussel-Juan in 0.1-dm-Küvetten. – Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler Heitzschmikroskop. – <sup>1</sup>H-NMR: Varian T-60 (60 MHz), HA-100 (100 MHz), Perkin-Elmer R-32 (90 MHz) und Bruker WH-270 (270 MHz), innerer Standard TMS oder in wäßrigen Lösungen DSS. – <sup>31</sup>P-NMR: Bruker HX-60 bei 24.288 MHz, externer Standard 85proz. Phosphorsäure. – Trimethylphosphit wurde frisch über Natrium destilliert. – „Aufarbeitung“ bedeutet wiederholte kodestillative Entfernung des überschüssigen Trimethylphosphits mit Toluol i. Vak. Höher siedende Zersetzungsprodukte des Trimethylphosphits werden anschließend i. Hochvak. abdestilliert.

<sup>34)</sup> J. Thiem und D. Rasch, *Synthesis* **1976**, 481.

<sup>35)</sup> L. Evelyn, L. D. Hall, P. R. Steiner und D. H. Stokes, *Chem. Commun.* **1969**, 576; *Carbohydr. Res.* **27**, 21 (1973).

<sup>36)</sup> H. Paulsen und W. Greve, *Chem. Ber.* **106**, 2124 (1973).

<sup>37)</sup> B. Flaherty, W. G. Oeverend und N. R. Williams, *J. Chem. Soc. C* **1966**, 398.

<sup>38)</sup> H. Paulsen und D. Stoye, *Chem. Ber.* **102**, 834 (1969).

3,4,5,6-Tetra-O-acetyl-1-desoxy-2-O-dimethoxyphosphoryl-D-arabino-hex-1-enit (1) und 1,4,5,6-Tetra-O-acetyl-3-desoxy-2-O-dimethoxyphosphoryl-D-erythro-hex-2(E)-enit (3)

a) 5.0 g (1.28 mmol) **2**<sup>7)</sup> werden in 50 ml Trimethylphosphit bei 140°C Badtemp. 18 h unter Rückfluß erhitzt. Nach der Aufarbeitung verbleiben 5.45 g (97%) eines farblosen Sirups, der an einer Kieselgelsäule mit Essigester/Hexan (2:1) aufgetrennt wird. Dabei werden aus 3.0 g aufgetragenem Gemisch 0.60 g (20%) **1** und 1.85 g (62%) **3** erhalten, entsprechend einer Gesamtausb. von 82%.

b) 5.0 g **2**<sup>7)</sup> werden unter Zusatz von 2.5 ml Essigsäure (5 Vol.-% bezogen auf Trimethylphosphit) in 50 ml Trimethylphosphit 6 h unter Rückfluß erhitzt. Die Ausbeuten nach Säulentrennung von 3.0 g des Reaktionsgemisches betragen 0.85 g (28%) **1** und 1.7 g (57%) **3**, Gesamtausb. 85%.

Nach Lösen in Äther und Versetzen mit Petroläther bis zur Trübung kristallisiert **1** aus. Schmp. 80–81°C,  $[\alpha]_D^{22} = +21.3^\circ$  ( $c = 1.0$  in  $\text{CHCl}_3$ ). – <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1-H  $\delta = 4.81$  ppm okt, 1'-H 5.12 okt, 3-H 5.45 qu, 4-H 5.54 qu, 5-H 5.23 okt, 6-H 4.14 qu, 6'-H 4.27 qu, OAc (4) 2.04–2.11 s, POCH<sub>3</sub> 3.84 d; <sup>2</sup>J<sub>1,1'</sub> = 3.0, <sup>4</sup>J<sub>1,P</sub> = 2.1, <sup>4</sup>J<sub>1',P</sub> = 1.3, <sup>4</sup>J<sub>1,3</sub> = 0.7, <sup>4</sup>J<sub>1',3</sub> < 0.5, J<sub>3,4</sub> = 3.6, J<sub>4,5</sub> = 8.0, J<sub>5,6</sub> = 3.0, J<sub>5,6'</sub> = 5.4, <sup>2</sup>J<sub>6,6'</sub> = 12.2, J<sub>POCH</sub> = 11.4 Hz. – <sup>31</sup>P-NMR:  $\delta = +5.0$  ppm.

C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>O<sub>12</sub>P (440.4) Ber. C 43.64 H 5.72 P 7.03

1: Gef. C 43.51 H 5.70 P 7.04

3: Gef. C 43.76 H 5.73 P 7.24

**3** widersteht allen Kristallisationsversuchen.  $[\alpha]_D^{22} = +8.8^\circ$  ( $c = 4.0$  in  $\text{CHCl}_3$ ). – <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1-H  $\delta = 4.72$  ppm d (AB), 1'-H 4.93 d (AB), 3-H 5.61 qu, 4-H 5.70 qu, 5-H 5.23 (X-Teil), 6-H 4.17 und 6'-H 4.22 (AB-Teil), OAc (4) 2.05–2.10 s, POCH<sub>3</sub> 3.84 d ppm; <sup>2</sup>J<sub>1,1'</sub> = 13.2, <sup>4</sup>J<sub>1,3</sub> = <sup>4</sup>J<sub>1',3</sub> < 0.5, <sup>4</sup>J<sub>3,P</sub> = 1.8, J<sub>3,4</sub> = 9.8, J<sub>4,5</sub> = 4.5, J<sub>5,6</sub> = 3.2, J<sub>5,6'</sub> = 7.2, <sup>2</sup>J<sub>6,6'</sub> = 12.2, J<sub>POCH</sub> = 11.5 Hz. – <sup>31</sup>P-NMR:  $\delta = +4.9$  ppm.

Zur Überprüfung der Lage der Doppelbindung werden 530 mg (1.2 mmol) **1** mit 360 mg Natriumborantat 4 h in 10 ml wäßrigem Methanol (1:1, v/v) gerührt, wobei eine quantitative Umsetzung eintritt. Das Gemisch der entstandenen 6-Desoxyhexite wird dünn-schichtchromatographisch in n-Butanol/Methanol/Wasser (3:1:1) mit D-Mannit und D-Sorbit verglichen und weist in diesem Laufmittel einen höheren R<sub>F</sub>-Wert auf. Es zeigt im NMR (D<sub>2</sub>O) das Signal für die CH<sub>3</sub>-Gruppe bei  $\delta = 1.25$  ppm. Entsprechend wird **3** zu dem Gemisch der 3-Desoxyhexite umgesetzt und dieses dünn-schichtchromatographisch untersucht.

3,4,5,6-Tetra-O-acetyl-1-desoxy-keto-D-fructose (4): 480 mg (1.1 mmol) **1** werden mit 165 mg Natriumjodid in 10 ml Aceton 30 min unter Rückfluß erhitzt, wobei quantitative Umsetzung eintritt. Aceton und Methyljodid werden abgezogen und das verbleibende Salzgemisch mit Äther extrahiert. Nach Einengen werden 60 mg (16%) farbloser Sirup gewonnen.  $[\alpha]_D^{20} = +54.6^\circ$  ( $c = 2.4$  in  $\text{CHCl}_3$ ) [Lit.<sup>10)</sup>  $[\alpha]_D^{20} = +55.5^\circ$  ( $c = 3.3$  in  $\text{CHCl}_3$ ). – <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3-H  $\delta = 5.27$  ppm d, 4-H 5.67 qu, 5-H 5.24 (X-Teil), 6-H 4.15 und 6'-H 4.30 (AB-Teil), OAc (4) und CH<sub>3</sub> 2.04–2.18 s; J<sub>3,4</sub> = 2.1, J<sub>4,5</sub> = 9.0, J<sub>5,6</sub> = 2.5, J<sub>5,6'</sub> = 5.1, <sup>2</sup>J<sub>6,6'</sub> = 12.6 Hz.

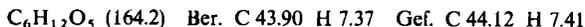
#### 1-Desoxy-D-fructose (5)

a) Zu einer Lösung von 0.5 ml konz. Schwefelsäure in 10 ml Methanol werden 400 mg (0.9 mmol) **1** in 10 ml Methanol tropft. Nach 4 h bei 50°C auf dem Wasserbad wird mit Ionenaustauscher Amberlite IR 400 (OH<sup>⊖</sup>) neutralisiert, abfiltriert und eingedampft. Der verbleibende Sirup wird in wenig Methanol gelöst. Beim Versetzen mit Äther fällt **5** in amorpher Form aus. Die überstehende Lösung wird dekantiert und der Niederschlag mit Äther gewaschen. Einschließlich einer Nachfällung beträgt die Ausb. 116 mg (78%) reines Produkt.  $[\alpha]_D^{22} = -85^\circ$  ( $c = 3.25$ , Wasser) [Lit.<sup>8)</sup>  $-90^\circ$  ( $c \approx 1.5$ , Wasser)].

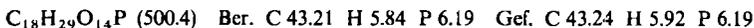
C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub> (164.2) Ber. C 43.90 H 7.37 Gef. C 44.05 H 7.45

b) 30 mg (0.09 mmol) **4** werden in 2 ml 0.1 N NaOH 2 h bei Raumtemp. belassen, mit Amberlite IR 120 (H<sup>⊕</sup>) neutralisiert, filtriert und eingengt. Ausb. 13 mg (88 %) **5**, identisch mit dem unter a) erhaltenen Produkt.

*3-Desoxy-D-erythro-hexulose* (**6**): Wie vorstehend werden 400 mg (0.9 mmol) **3** umgesetzt. Gesamtausb. 118 mg (79 %) amorphes Produkt.  $[\alpha]_D^{22} = -48^\circ$  ( $c = 4.2$ , Wasser, Endwert der Mutarotation nach 60 min) [Lit.<sup>9)</sup>  $-43.4^\circ$  ( $c = 1.0$ , Wasser, Endwert nach 40 min)].



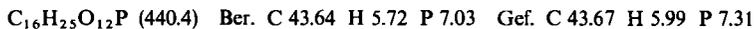
*2,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-1-C-dimethoxyphosphoryl-D-erythro-L-lyxo- und -D-erythro-L-xylo-hexit* (**8**, R = H): 1.0 g (0.24 mmol) **7**<sup>21)</sup> werden 2 h bei 140°C Badtemp. mit Trimethylphosphit unter Rückfluß erhitzt. Der Rückstand wird in Äther gelöst und mit Petroläther versetzt. Dabei kristallisieren 450 mg (40 %) **8** (R = H) aus. Aus wenig Aceton Schmp. 165–167°C (Lit.<sup>22)</sup> 170–172°C,  $[\alpha]_D^{22} = +25.9^\circ$  ( $c = 0.71$  in CHCl<sub>3</sub>) [Lit.<sup>22)</sup>  $+25^\circ$  ( $c = 1.0$  in CHCl<sub>3</sub>)]. – <sup>1</sup>H-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-, 3-, 4- und 5-H  $\delta = 5.0$ –5.7 ppm m, 1-, 6- und 6'-H 3.9–4.4 m, OAc (5) 2.04–2.12 s, POCH<sub>3</sub> 3.71 d und 3.73 d;  $J_{\text{POCH}} = 10.5$  Hz.



Als Nebenprodukt wird **8** (R = CH<sub>3</sub>) mit NMR-Daten wie bei **8** (R = H) und einem zusätzlichen OCH<sub>3</sub>-Signal nachgewiesen. Die Behandlung mit Natriummethylat und saurem Ionenaustauscher gibt 1-O-Methyl-D-erythro-L-xylo-(L-lyxo)-hexit-1-phosphonsäure (<sup>1</sup>H-NMR in D<sub>2</sub>O:  $\delta = 3.40$  ppm, OCH<sub>3</sub>).

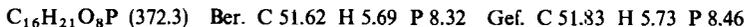
*3,4,5,6-Tetra-O-acetyl-2-desoxy-1-O-dimethoxyphosphoryl-D-arabino-hex-1(E)-enit* (**9**): 1.0 g (0.24 mmol) **7**<sup>21)</sup> werden über Nacht bei 100°C Badtemp. mit Trimethylphosphit erhitzt. Der Rückstand nach der Aufarbeitung wird einer präparativen Dickschichtchromatographie (Laufmittel: Toluol/Aceton 1 : 2) unterzogen. Die Ausb. aus der durch Ansprühen mit Schwefelsäure anfärbbaren Schicht beträgt 169 mg (15 %) eines farblosen Sirups.  $[\alpha]_D^{22} = +12^\circ$  ( $c = 2.2$  in CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1-H  $\delta = 6.72$  ppm qu, 2-H 5.37 qu, 3-H 5.24 d, 4-H 5.56 qu, 5-H 5.24 (X-Teil), 6-H 4.11 und 6'-H 4.23 (AB-Teil), POCH<sub>3</sub> 3.84 d, OAc (4) 2.04–2.11 s;  $J_{1,2} = 11.6$ ,  $J_{1,P} = 7.0$ ,  $J_{2,3} < 0.5$ ,  $J_{2,P} = 1.0$ ,  $J_{3,4} = 3.2$ ,  $J_{4,5} = 8.0$ ,  $J_{5,6} = 2.6$ ,  $J_{5,6'} = 4.8$ ,  $J_{6,6'} = 12.5$ ,  $J_{\text{POCH}} = 11.2$  Hz. – <sup>31</sup>P-NMR:  $\delta = +2.7$  ppm.



*Methyl-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-3-O-dimethoxyphosphoryl- $\alpha$ -D-erythro-hex-2-enopyranosid* (**13**): 3.0 g (7.8 mmol) **11b** werden mit Trimethylphosphit bei 140°C Badtemp. 6 h unter Rückfluß erhitzt. Der Rückstand wird an einer Kieselgelsäule mit Essigester/Hexan (2 : 1) getrennt. Als zweite Fraktion werden 1.02 g (35 %) **13** gewonnen.  $[\alpha]_D^{22} = +24.2^\circ$  ( $c = 1.5$  in CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1-H  $\delta = 5.03$  ppm m, 2-H 5.56 m, 4-, 5-, 6- und 6'-H 3.9–4.45 m, Aromat 7.28–7.57 m, CH 5.60 s, POCH<sub>3</sub> 3.71 d und 3.77 d, OCH<sub>3</sub> 3.42 s;  $J_{4,5} = 8.9$ ,  $J_{\text{POCH}} = 11.4$  Hz. – <sup>31</sup>P-NMR:  $\delta = +5.1$  ppm.



*Methyl-2-O-benzoyl-4,6-O-benzyliden-3-C-dimethoxyphosphoryl- $\alpha$ -D-allopyranosid* (**12b**): Als dritte Fraktion (s. unter **13**) werden 1.6 g (41 %) **12b** isoliert, die aus Äther/Petroläther kristallisierten, Schmp. 190–192°C,  $[\alpha]_D^{22} = +55^\circ$  ( $c = 0.7$  in CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1-H  $\delta = 5.01$  ppm t, 2-H 5.50 qu, 4-, 5-, 6- und 6'-H 3.8–4.5 m, Aromat 7.3–8.2 m, CH 5.67 s, POCH<sub>3</sub> 3.58 d, OCH<sub>3</sub> 3.42 s;  $J_{1,P} = 3.8$ ,  $J_{1,2} = 3.8$ ,  $J_{2,P} = 4.0$ ,  $J_{\text{POCH}} = 11.5$  Hz. – <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO): 1-H  $\delta = 4.96$  ppm m, 2-H 5.30 m, 4-, 5-,

6- und 6'-H 3.7–4.4 m, Aromat 7.3–8.3 m, CH 5.77 s, OH 5.64 d, POCH<sub>3</sub> 3.50 d und 3.51 d, OCH<sub>3</sub> 3.32 s;  $J_{\text{POCH}} = 9.8$ ,  $J_{\text{POCH}} = 7.2$  Hz. – <sup>31</sup>P-NMR:  $\delta = -20.1$  ppm.

C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>O<sub>10</sub>P (494.4) Ber. C 55.87 H 5.50 P 6.26 Gef. C 55.91 H 5.42 P 6.16

*Methyl-4,6-O-benzyliden-2-desoxy- $\alpha$ -D-erythro-3-hexopyranosulid (14)*

a) Entsprechend der Vorschrift für die Umsetzung von **15** zu **16** werden aus 1.0 g (2.7 mmol) **13** 650 mg (92%) **14** gewonnen.

b) Aus der Säulentrennung für **13** werden 120 mg (5.6%) **14** als erste Fraktion gewonnen. Schmp. 175–176°C (Lit.<sup>37)</sup> 177–178°C),  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +155^\circ$  ( $c = 0.8$ , Essigester) [Lit.<sup>37)</sup> +159° ( $c = 0.2$ , Essigester)]. – <sup>1</sup>H-NMR (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1-H  $\delta = 5.06$  ppm qu, 2-H<sub>a</sub> und 2-H<sub>e</sub> 2.7 m, 4-, 5-, 6- und 6'-H 3.4–4.5 m, Aromat 7.33 m, CH 5.50 s, OCH<sub>3</sub> 3.30 s;  $J_{1,2a} = 4.0$ ,  $J_{1,2e} = 1.5$  Hz.

C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> (264.3) Ber. C 63.63 H 6.10 Gef. C 63.85 H 6.04

*Methyl-4,6-O-benzyliden-3-desoxy-2-O-dimethoxyphosphoryl- $\alpha$ -D-erythro-hex-2-enopyranosid (15)*: 2.0 g (5.2 mmol) **17b** werden 4 h mit Trimethylphosphit unter Rückfluß erhitzt. Die Säulentrennung an Kieselgel mit Essigester/Hexan (2:1) ergibt als zweite Fraktion 780 mg (40%) **15** als farblosen Sirup.  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +52.9^\circ$  ( $c = 3.3$  in CHCl<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1-H  $\delta = 4.87$  ppm s, 3-H 5.89 s, 4-, 5-, 6- und 6'-H 3.8–4.35 m, Aromat 7.27–7.53 m, CH 5.53 s, POCH<sub>3</sub> 3.81 d, OCH<sub>3</sub> 3.48 s;  $J_{\text{POCH}} = 11.5$  Hz.

C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>O<sub>8</sub>P (372.3) Ber. C 51.62 H 5.69 P 8.32 Gef. C 51.78 H 5.66 P 8.51

*Methyl-3-O-benzoyl-4,6-O-benzyliden-2-C-dimethoxyphosphoryl- $\alpha$ -D-glucopyranosid (18b)*: Aus der vorstehenden Umsetzung wird eine dritte Fraktion isoliert, aus der 1.0 g (36%) **18b** kristallisieren, Schmp. 153–154°C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +15.2^\circ$  ( $c = 3.2$  in CHCl<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1-H  $\delta = 5.14$  ppm d, 3-H 5.75 qu, 4-H 4.62 t, 5-, 6- und 6'-H 3.8–4.4 m, Aromat 7.2–8.2 m, CH 5.59 s, POCH<sub>3</sub> 3.78 d und 3.82 d, OCH<sub>3</sub> 3.50 s;  $J_{1,P} = 6.8$ ,  $J_{3,P} = 28.5$ ,  $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.6$ ,  $J_{\text{POCH}} = 11.0$  Hz.

C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>O<sub>10</sub>P (494.4) Ber. C 55.87 H 5.50 P 6.26 Gef. C 56.02 H 5.48 P 6.15

*Methyl-4,6-O-benzyliden-3-desoxy- $\alpha$ -D-erythro-2-hexopyranosulid (16)*

a) 0.50 g (1.35 mmol) **15** in 10 ml Aceton werden mit 10 ml verd. (ca. 0.5 N) Natronlauge versetzt. Nach 2 h bei 50°C auf dem Wasserbad wird das Aceton i. Vak. abgezogen und mit Wasser auf 50 ml verdünnt. Anschließend wird fünfmal mit 50-ml-Portionen Chloroform ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Chloroforms verbleiben 310 mg (88%) eines Sirups, der aus Dichlormethan/Petroläther nach Animpfen mit einer authent. Probe zur Kristallisation gebracht wird.

b) Die Säulentrennung für **15** gibt als erste Fraktion 45 mg (3.8%) **16**. Schmp. 110–112°C (Lit.<sup>38)</sup> 112–113°C),  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +94.5^\circ$  ( $c = 1.0$  in CHCl<sub>3</sub>) [Lit.<sup>38)</sup> +93.8° ( $c = 1.2$  in CHCl<sub>3</sub>)]. – <sup>1</sup>H-NMR (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1-H  $\delta = 4.56$  ppm s, 3-H<sub>a</sub> und 3-H<sub>e</sub> 2.9 m, 4-, 5-, 6- und 6'-H 3.2–4.3 m, Aromat 7.33 m, CH 5.50 s, OCH<sub>3</sub> 3.43 s ppm.

C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> (264.3) Ber. C 63.63 H 6.10 Gef. C 63.80 H 6.12