

### 63. Synthese eines 1,2-*trans*-konfigurierten, äquatorialen Glycosyl-phosphonat-Analogen von *D*-*myo*-Inositol-1,4,5-trisphosphat

von László Czollner, Gisèle Baudin, Bruno Bernet und Andrea Vasella\*<sup>1)</sup>

Organisch-Chemisches Institut, Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

(29.I.93)

#### Synthesis of a 1,2-*trans*-Configurated, Equatorial Glycosylphosphonate Analogue of *D*-*myo*-Inositol 1,4,5-Trisphosphate

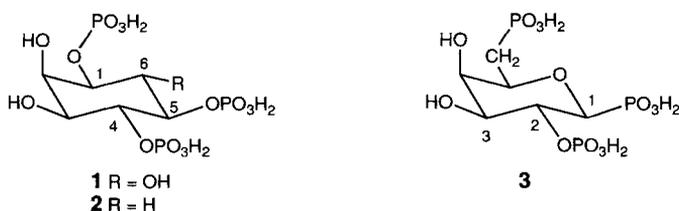
The diphosphonate analogue **3** of *D*-*myo*-inositol 1,4,5-trisphosphate (**1**), a 1,2-*trans*-configurated, equatorial glycosylphosphonate, was synthesized and characterized as its hexasodium salt **3a**. In a first approach, the silylated galactal **4** (*Scheme 1*) was transformed into the oxirane **5** and hence, by treatment with  $\text{Me}_3\text{SiP}(\text{OMe})_2$ , into a mixture of the glycosylphosphonate **6** and its silyl ether **7**. This mixture was desilylated and then treated with acetone and  $\text{FeCl}_3$  to yield **8** and **9** (64 and 22%, resp., from **4**). In a second approach, the acetates **11/12** (*Scheme 2*) were treated with  $\text{P}(\text{OMe})_2/\text{Me}_3\text{SiOTf}$  in MeCN to afford the anomeric glycosylphosphonates **16/17** (1:1, 60%), while the trichloroacetimidate **10** gave mostly the  $\alpha$ -*D*-anomer **16**. The  $\alpha$ -*D*-anomer **20** was obtained from **12** and  $\text{P}(\text{OPh})_3$ . The highest yield of a  $\beta$ -*D*-phosphonate was realized by treating **12** with the cyclic phosphite **15** ( $\rightarrow$  **18/19**, 40% each). The  $\beta$ -*D*-phosphonate **17** was debenzylated ( $\rightarrow$  **21**) and protected to give **8**. Transformation of **8** into the bromide **22** (43%) proved difficult due to the facile demethylation of the phosphonate, and was best followed by treatment of the crude product with  $\text{CH}_2\text{N}_2$  and 2,2-dimethoxypropane. Phosphorylation of **22** yielded 41% of the (dimethoxyphosphoryl)phosphate **23**. The conditions of the *Arbuzov* reaction slowly converted the bromide **23** into the bis(phosphoryl)phosphate **24** (69%), which was then deprotected. The resulting **3** was purified *via* the ammonium salt and transformed into **3a** (72%).

**Einleitung.** – Angesichts der wichtigen biologischen Funktionen der Inositolphosphate, und insbesondere von *D*-*myo*-Inositol-1,4,5-trisphosphat ( $\text{IP}_3$ , **1**) [1] hat es nicht an Synthesen verschiedenartiger Analoger gefehlt, von denen man Einblick in Struktur-Wirkungs-Beziehungen, die Hemmung von Enzymen, die am Aufbau und an der Umwandlung der Inositolphosphate beteiligt sind, sowie therapeutische Wirkungen erwartet [2–4].

Die offensichtliche Analogie zwischen Inositolen und Monosacchariden legt es nahe, auch von Monosacchariden abgeleitete Analoge von *myo*-Inositol-phosphaten herzustellen, bei denen eine CHOH-Gruppe durch ein O-Atom ersetzt ist [5–8]. Dabei sind Analoge mit einem freien anomeren Zentrum wegen des Auftretens von Anomeren zunächst von zweitrangigem Interesse. Angesichts der Labilität von äquatorialen Glycosyl-phosphaten,

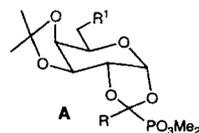
<sup>1)</sup> Neue Adresse: Laboratorium für Organische Chemie, ETH-Zentrum, Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich

welche unter milden Bedingungen in die axialen Anomeren übergehen [9] [10], erscheint es auch unter diesem Gesichtspunkt vorteilhaft, hydrolyse-stabile Analoge von Phosphaten herzustellen. Diese Überlegungen führen zwangsläufig zur Wahl von Galactose-Derivaten, in denen die C(1)- und C(5)-Phosphat-Gruppen von **1** durch isostere oder nicht-isostere Phosphonat-Gruppen [11–16] ersetzt sind. Dabei hat man wiederum zwischen isopolaren und nicht-isopolaren Phosphonat-Gruppen [17–19] zu wählen, was zu einer Reihe von Analogon führt, deren Anzahl angesichts der zusätzlichen Möglichkeit der Entfernung einer oder beider OH-Gruppen an C(3) und C(4) von Galactose (entsprechend HO–C(2) und HO–C(3) von **1**) um weitere Verbindungen vermehrt wird.



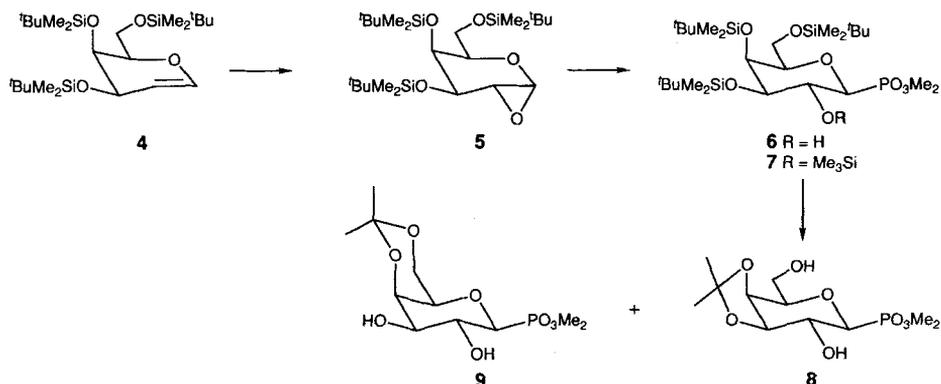
Wir haben uns als erstes Ziel die Synthese der Verbindung **3** vorgenommen, in welcher CH(6)OH von IP<sub>3</sub> (**1**) durch ein O-Atom ersetzt ist; dabei muss erwähnt werden, dass 6-Deoxyinositol-1,4,5-trisphosphat (**2**) biologisch aktiv ist [20]. Die 1- und 5-Phosphat-Gruppen von **1** sind in **3** durch eine isostere, nicht-isopolare bzw. eine nicht-isostere, isopolare Phosphonoyl-Gruppe ersetzt. Dabei ist die zweitgenannte Phosphonoyl-Gruppe 1,2-*trans*-diäquatorial konfiguriert. Die bisher bekannten Methoden zur Synthese von Glycosyl-phosphonaten sind Varianten der *Michaelis-Arbuzov*-Reaktion [21–26] und eröffnen einen Zugang zu 1,2-*cis*-konfigurierten Glycosyl-phosphonaten, die unter schärferen Reaktionsbedingungen gegebenenfalls in die 1,2-*trans*-diaxialen Anomeren übergeführt werden. Die hier benötigten 1,2-*trans*-diäquatorialen Glycosyl-phosphonate waren nicht zugänglich. Ihre Synthese erscheint gerade angesichts des störenden Verhaltens der klassischen, als Nachbargruppen aktiven Acyloxy-Gruppen<sup>2)</sup> nicht auf der Hand zu liegen. Dieser Aspekt rechtfertigt die Synthese weiterer Analoger von IP<sub>3</sub> (**1**) mit modifizierter CH(6)OH-Gruppe, obschon gezeigt wurde, dass die 6-Deoxy- und 6-Methoxy-Analogen cytosolische IP<sub>3</sub>-Phosphatase aus Rinderaorta nur schwach hemmen [29] und von diesem Enzym nicht gespalten werden [4] [20] [30], und dass das 6-Deoxy-Analogue nur ein schwacher Ligand des IP<sub>3</sub>-Rezeptors ist [4] [20]. Auch das 6-Deoxy-6-fluoro- und das 6-Deoxy-6-*C*-methyl-Analogue sind bekannt [30]. Zur Einführung der Phosphonoyl-Gruppe an C(6) von **3** sind dagegen nur die bekannten Probleme der nucleophilen Substitution an C(6) der Galactopyranose zu lösen [14] [31–33].

<sup>2)</sup> Die Umsetzung von 2-*O*-Acyl-3,4-*O*-isopropyliden-1-*O*-(trichloracetimidoyl)-galactopyranosen mit P(OMe)<sub>3</sub> unter Bedingungen der *Michaelis-Arbuzov*-Reaktion [27] führt zu Produkten des Typs A. Die Verwendung raumbesprechender RO–C(2)-Gruppen wie (*t*-Bu)Me<sub>2</sub>Si oder Bn eröffneten keinen Zugang zu den gewünschten Produkten [28].



**Ergebnisse und Diskussion.** – Die 1,2-*trans*-konfigurierten Glycosylphosphonsäure-ester sollten sich durch nucleophile Öffnung des Oxiran-Ringes von 1,2-Anhydrozuckern mit einem Dialkylphosphit-Anion gewinnen lassen. Dies war der Fall. Das erforderte Epoxid **5** (Schema 1) wurde nach *Halcomb* und *Danishefsky* [34a] durch Oxidation des Galactals **4** mit Dimethyldioxiran [34b] hergestellt; diese Umsetzung erfordert Schutzgruppen vom Alkyl- oder Silylether-Typ. So ergab die Reaktion von **5** mit Dimethyl-(trimethylsilyl)-phosphit in guten Ausbeuten ein Gemisch von **6** und **7**, die sich schlecht voneinander trennen liessen, so dass das Gemisch durch Behandlung mit saurem Ionenaustauscher und dann mit  $\text{FeCl}_3$  in Aceton [35] in die Acetale **8** und **9** übergeführt wurde. Diese Acetale liessen sich leicht in Ausbeuten von 64 und 22% rein gewinnen. Leider liessen sich die Ansätze bei der Oxidation von **4** mit Dimethyldioxiran nicht ohne weiteres vergrössern, so dass wir neben geeigneteren Bedingungen nach einer Alternative suchten<sup>2)</sup>.

Schema 1



Die bevorzugte Bildung von 1,2-*cis*-konfigurierten Glycosylphosphonsäure-estern bei der durch  $\text{Me}_3\text{SiOTf}$  ( $\text{Tf} = \text{CF}_3\text{SO}_3$ ) katalysierten Umsetzung von Glycosyl-acetaten oder Glycosyl-trichloroacetimidaten in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ist durch eine Reaktionsfolge erklärt worden, bei der eine nucleophile Substitution am anomeren Zentrum zunächst ein tetrakoordiniertes Phosphonium-Ion ergibt, das wegen der langsamen Entalkylierung konfigurationell äquilibrieren kann, wobei zur Hauptsache das 1,2-*cis*-konfigurierte Zwischenprodukt entsteht, das schliesslich zum entsprechenden Phosphonsäure-ester entalkyliert wird. Wenn es nun gelingt, entweder die nucleophile Substitution am anomeren Zentrum bevorzugt unter Konfigurationsumkehr ablaufen zu lassen und das tetrakoordinierte Phosphonium-Ion

<sup>2)</sup> Nach Beendigung dieser Arbeit ist es Dr. *Tibor Gracza* gelungen, mit einer nach einem verbesserten Verfahren von *Adam et al.* hergestellten Dimethyldioxiran-Lösung [34c] **4** in Ansätzen von ca. 5 g problemlos in das 1,2-Anhydro-Derivat überzuführen [36]. Herrn Prof. Dr. *W. Adam* sei für die Vorschrift herzlich gedankt.



Die Struktur und insbesondere die Konfiguration am anomeren Zentrum der Verbindungen **6–9** und **16–21** geht eindeutig aus den NMR-Spektren hervor. Werte für  $J(1,2)$ ,  ${}^2J(\text{P,H-C}(1))$ ,  ${}^3J(\text{P,H-C}(2))$  von 8,4–10,5 Hz (**6–9**, **17**, **19**, **21**; *Tab. 1*) sind charakteristisch für die  ${}^4C_1$ -Konformation von  $\beta$ -D-Glycopyranosyl-phosphonaten [25] [42], -phosphin-oxiden und -phosphin-sulfiden [43]. Die  ${}^4C_1$ -Konformation dieser Verbindungen wird zudem durch die Werte von  ${}^3J(\text{P,C})$  (15,5–18,5 Hz; *Tab. 2*) zwischen P und C(3) bzw. C(5) bestätigt [25] [42–44]. C(1) erscheint bei 73,9–77,9 ppm mit  ${}^1J(\text{P,C}) = 164,4\text{--}171,2$  Hz. Die Konstitution von **8** und **9** wird in den  ${}^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren durch die Verschiebungswerte der Isopropyliden-Gruppen [45–47] belegt.  $J(1,2)$  und  $J(2,3)$  von **16** und **20** weisen auf eine abgeflachte  ${}^4C_1$ -Konformation hin.  ${}^3J(\text{P,H-C}(2))$  von 19,9 (**16**) und 24,0 Hz (**20**) beweisen die antiperiplanare Anordnung der P–C(1)- und der H–C(2)-Bindung. Die  ${}^3J(\text{P,C}(3))$ - und  ${}^3J(\text{P,C}(5))$ -Werte sind, wie für eine synclinale Anordnung der entsprechenden Bindungen erwartet [25] [42–44], klein. Die entsprechenden Werte von **18** (12,1 und 8,8 Hz) dagegen zeigen, dass im Konformationsgleichgewicht eine Konformation mit zur P–C-Bindung antiperiplanar angeordneten C(2)–C(3)- und O–C(5)-Bindungen dominiert. Das ist der Fall in einer (deformierten?) Wannenkongformation ( ${}^1A_B$  oder  $B_{2,3}$ ). Dieser Befund wird durch das  ${}^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **18** gestützt. Obwohl sich die Signale zum Teil überlagern, kann aufgrund des Fehlens einer grossen  ${}^3J(\text{P,H-C}(2))$ -Kopplungskonstanten (nur 7,6 Hz) das Vorliegen eines ähnlichen Konformeren wie bei **16** und **20** ausgeschlossen werden.  $J(1,2)$  und  $J(4,5)$  sind mit einer Boot-Kongformation von **18** vereinbar. Diagnostisch bedeutsam sind auch NOE-Experimente; so führte eine Einstrahlung auf die H–C(3)-Resonanz von **20** zu einem Effekt (20%) für H–C(5) und umgekehrt, jedoch zu keiner Integralsveränderung des H–C(1)-Signals.

Die hydrogenolytische Debenzylierung von **17** führte in 92% Ausbeute zum kristallinen Tetrol **21**, das nach bekannter Vorschrift [48] [49] 90% des kristallinen 3,4-*O*-Isopropyliden-Derivates **8** und ca. 5% des 4,6-*O*-Isopropyliden-Isomeren **9** ergab. Obschon die Substitution der primären OH-Gruppe in 3,4-*O*-Isopropyliden-galactopyranosiden durch Bromid bekannt ist [31] [50] [51], erwies sich die Umwandlung des Diols **8** in den Bromoalkohol **22** wegen der leicht erfolgenden Entalkylierung des Phosphonsäure-esters als heikel. Das beste Ergebnis wurde durch Behandlung von **8** mit *N*-Bromosuccinimid (NBS) und  $\text{PPh}_3$  in Tetramethylharnstoff erzielt, wobei selbst bei schonender Aufarbeitung eine Umsetzung des angesäuerten Rohproduktes erst mit Diazomethan und dann mit 2,2-Dimethoxypropan nötig war, um eine Ausbeute von 43% zu erreichen. Die freie OH-Gruppe von **22** wurde mit  $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$  in Pyridin [52] in mässigen Ausbeuten in den Phosphorsäure-ester **23** übergeführt und dieser einer *Arbuzov*-Reaktion [27] [53] in  $\text{P}(\text{OMe})_3$  unterworfen. Die Umsetzung verlief langsam und erforderte die periodische Zugabe von  $\text{P}(\text{OMe})_3$ . Chromatographie des Rohproduktes ergab den Bis(phosphoryl)phosphat **24** (69%). Zur Entfernung der Schutzgruppen wurde **24** bis zum Verschwinden der UV-aktiven Produkte einer Hydrogenolyse in Gegenwart von *Adam's* Katalysator unterworfen, die Phosphat- und Phosphonat-Gruppen des Rohproduktes mit  $\text{Me}_3\text{SiBr}$  in die Silyl-ester übergeführt [54] [55] und diese methanolytisch gespalten. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt als Ammonium-Salz chromatographiert, das Ammonium-Salz in die Diphosphonophosphorsäure **3** und diese schliesslich in das entsprechende Hexanatrium-Salz **3a** übergeführt, welches in einer Ausbeute von 72% isoliert wurde. Eine Lösung von **3a** in  $\text{D}_2\text{O}$  liess sich während 4 Tagen bei Raumtemperatur unverändert aufbewahren.

Das Bromid **22** ist charakterisiert durch die OH-Bande bei  $3420\text{ cm}^{-1}$  und die  $[M + 1]^+$ -Signale bei  $m/z$  377,2 und 375,1. Abgesehen von der Hochfeldverschiebung von C(6) (29,59 ppm) gleichen die NMR-Spektren von **22** denjenigen von **8** (*Tab. 1* und 2). Die Einführung der Phosphat-Gruppe in **23** äussert sich in einem zusätzlichen P-Signal bei  $-13,54$  ppm, in einer Tieffeldverschiebung von H–C(2) ( $\delta\Delta = 1,1$  ppm), H–C(1), H–C(3) ( $\delta\Delta$  je ca. 0,4 ppm) und C(2) ( $\delta\Delta = 7,2$  ppm) und in einer zusätzlichen Aufspaltung der Signale von H–C(2) ( ${}^3J(\text{H, PO-C}(2)) = 9,3$  Hz), C(1) ( ${}^2J(\text{C, PO-C}(2)) = 8,4$  Hz) und C(2) ( ${}^2J(\text{C, PO-C}(2)) = 6,2$  Hz). Die kleineren Werte für  $J(1,2)$  und  $J(2,3)$  von **23** und **24** zeigen eine abgeflachte  ${}^4C_1$ -Konformation (in Richtung  $S_2$ ) an. Die Ursache dieser Abflachung

Tab. 1. Ausgewählte <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) chemische Verschiebungswerte [ppm] und Kopplungskonstanten [Hz] der Galactopyranosyl-phosphonate <sup>a)</sup>

	H-C(1)	H-C(2)	H-C(3)	H-C(4)	H-C(5)	J(1,2)	J(2,3)	J(3,4)	J(4,5)	<sup>2</sup> J(P,H-C(1))	<sup>3</sup> J(P,H-C(2))	<sup>4</sup> J(P,H-C(3))	<sup>5</sup> J(P,H-C(4))
<b>6</b>	3,62	4,10	3,53	3,96	3,37	10,2	9,1	2,2	<0,5	8,4	10,3	0,8	
<b>7</b>	3,60	4,35	3,52	4,12	3,35	9,2	8,9	1,6	<1,0	9,5	9,0		<1,0
<b>17</b>	3,70	4,27	3,61	3,98	3,64–3,59	10,0	10,0	2,7	<0,5	10,0	10,0		
<b>19</b>	3,93	4,30	3,63–3,52	3,925	3,49	10,1	10,4	2,2	0	10,1	ca. 10,4		0
<b>21<sup>b)</sup></b>	3,68	3,78	3,51	3,86	3,60–3,57	10,5	9,4	3,4	0,9	9,4	9,9	1,1	0,9
<b>3<sup>c)</sup></b>	3,47	4,26	3,81–3,74	3,96	3,81–3,74	9,5	9,5	3,2	<1,0	9,6	9,5, 9,5		0
<b>9</b>	3,65	4,11	3,60	4,23	3,36	10,3	9,1	3,6	<1,0	8,7	9,8	1,0	<1,0
<b>8</b>	3,50	3,91	4,08	4,21	3,85–3,77	10,8	6,9	5,5	2,0	10,1	10,5	0,6	1,2
<b>22</b>	3,50	3,92	4,08	4,30	3,91	10,6	7,0	5,5	2,2	10,5	d)	<1,0	1,0
<b>23</b>	3,94	5,02	4,41	4,32	3,89	7,6	5,8	5,9	2,1	12,5	10,4, 9,3		0,5
<b>24</b>	3,88	4,95	4,33	4,22	4,06 <sup>e)</sup>	8,3	6,1	5,8	2,0	12,0	10,3, 9,2		0
<b>16</b>	4,44	4,16	4,09	4,01	4,34	4,6	7,3	2,8	3,3	13,0	19,9		
<b>18</b>	4,49	3,70	4,07–4,03	4,07–4,03	4,39	3,6	0	d)	2,8	ca. 10	7,6		
<b>20</b>	4,76	4,31	4,21	4,07	4,40–4,35	5,2	7,7	2,9	2,9	12,1	24,0		0

<sup>a)</sup> Falls nötig, wurden Kopplungskonstanten durch Einstrahlexperimente (s. *Exper. Teil*) bestätigt. <sup>b)</sup> In D<sub>2</sub>O. <sup>c)</sup> Hexanatrium-Salz in D<sub>2</sub>O. <sup>d)</sup> <sup>2</sup>J(P,H-C(6)) = 17,2 Hz. <sup>e)</sup> <sup>3</sup>J(P,H-C(5)) = 8,9 Hz.

Tab. 2. Ausgewählte  $^{13}\text{C}$ - und  $^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) chemische Verschiebungswerte [ppm] der Galactopyranosylphosphonate.  $J(\text{P,C})$  [Hz] in Klammern <sup>a)</sup>

	C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	P–C(1)
<b>6</b>	75,76 ( $J=164,4$ )	67,10	77,30 ( $J=18,7$ )	70,92	81,15 ( $J=15,7$ )	61,73	23,48
<b>17</b>	75,18 ( $J=171,2$ )	75,22	84,64 ( $J=17,3$ )	73,55	79,48 ( $J=16,3$ )	68,66	22,70
<b>19</b>	76,92 ( $J=163,6$ )	75,02 ( $J=2,2$ )	84,13 ( $J=17,0$ )	73,84	78,27 ( $J=16,2$ )	69,14	10,23
<b>21<sup>b)</sup></b>	74,58 ( $J=170,6$ )	67,30 ( $J=3,1$ )	74,52 ( $J=18,0$ )	69,34	81,46 ( $J=15,5$ )	61,73	25,48
<b>3<sup>c)d)</sup></b>	78,05 <sup>e)</sup>	78,95 <sup>e)</sup>	73,91 <sup>e)</sup>	73,71 <sup>e)</sup>	79,26 <sup>e)</sup>	33,66	14,05 <sup>f)</sup>
<b>9</b>	74,57 ( $J=166,6$ )	68,12 <sup>e)</sup>	73,28 ( $J=18,5$ )	67,01 <sup>e)</sup>	70,77 ( $J=15,9$ )	62,68	22,39
<b>8</b>	73,90 ( $J=170,5$ )	68,89	79,19 ( $J=18,2$ )	73,51	79,14 ( $J=15,6$ )	61,96	24,06
<b>22</b>	74,50 ( $J=168,6$ )	68,34	78,67 ( $J=17,3$ )	72,94	77,68 ( $J=16,4$ )	29,59	21,98
<b>23</b>	74,36 ( $J=173,9$ ) <sup>g)</sup>	75,54 ( $J=6,2$ )	77,66 ( $J=15,5$ )	72,72	76,13 ( $J=11,1$ )	29,00	18,93 <sup>f)</sup>
<b>24<sup>d)</sup></b>	74,24 <sup>e)</sup>	73,83 <sup>e)</sup>	74,63 <sup>e)</sup>	73,10 <sup>e)</sup>	76,20 <sup>e)</sup>	27,27	19,28 <sup>f)</sup>
<b>16</b>	69,27 ( $J=161,2$ )	73,82	76,58 ( $J=4,1$ )	75,29	75,38 ( $J=<2$ )	67,34	24,38
<b>18</b>	68,34 ( $J=165,5$ )	75,48 ( $J=3,2$ )	75,28 ( $J=12,1$ )	72,98	74,18 ( $J=8,8$ )	65,41	13,87
<b>20</b>	69,99 ( $J=160,5$ )	73,75	75,34 ( $J=5,1$ )	75,12	77,08 ( $J=2,3$ )	67,11	14,23

<sup>a)</sup> Die Zuordnung der Signale basiert auf dem Vergleich mit Glycopyranosyl-phosphonaten [25] [42], -phosphin-oxiden und -phosphin-sulfiden [43]. C(3) von  $\beta$ -D-Glycopyranosyl-phosphonaten besitzt eine grössere  $J(\text{P,C})$  als C(5) [25]. <sup>b)</sup> In  $\text{D}_2\text{O}$ . <sup>c)</sup> Hexanatrium-Salz in  $\text{D}_2\text{O}$ . <sup>d)</sup>  $^{31}\text{P}$ -entkoppeltes Spektrum. <sup>e)</sup> Zuordnung kann vertauscht sein. <sup>f)</sup>  $\text{PO}-\text{C}(2)$  bei 4,99 (3), -13,54 (23) und -13,39 ppm (24);  $\text{P}-\text{C}(6)$  bei 19,46 (3) und 29,57 ppm (24). <sup>g)</sup>  $^3J(\text{P,C}(1)) = 8,4$  Hz.

dürfte die sterische Wechselwirkung zwischen der Phosphonat-Gruppe an C(1) und der Phosphat-Gruppe sein. Die 6-Phosphonat-Gruppe von **24** erscheint bei hohem Feld (29,57 ppm). Sie koppelt mit  $\text{CH}_2(6)$  (18,3 Hz) und  $\text{H}-\text{C}(5)$  (8,9 Hz). Dieses Signal und die  $^{31}\text{P}$ -Signale bei 19,28 und -13,39 ppm sind typisch für eine (Dialkoxyphosphoryl)methyl-, eine äquatoriale, an C(1) gebundene Dialkoxyphosphoryl- und eine (Diarylphosphat)-Gruppe [22] [25] [56]. Im FAB-MS von **3a** erscheinen bei  $m/z$  520,9, 498,9, 476,9, 454,9 und 432,9 die ( $[M+1]^+$ )-Signale der Hexa-, Penta-, Tetra-, Tri- und Dinatrium-Salze von **3**. Das  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum von **3a** ist charakterisiert durch Signale bei 19,46 ( $\text{P}-\text{C}(6)$ ), 14,05 ( $\text{P}-\text{C}(1)$ ) und 4,99 ppm ( $\text{PO}-\text{C}(2)$ ). Die vicinalen  $J(\text{H,H})$ -Werte von **3a** gleichen stark denjenigen von **21** und bestätigen die  $^4\text{C}_1$ -Konformation von **3**.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und der Firma F. Hoffmann-LaRoche AG, Basel, für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* S. [57]. Lsgm. wurden destilliert ( $\text{P}(\text{OMe})_3$  über Na, Tetramethylharnstoff und Hexamethylphosphortriamid (HMPT) über  $\text{CaH}_2$ ). DC: Merck-Kieselgelplatten 60  $F_{250}$ , Merck, 0,25 mm); Detektion durch Besprühen mit einer sauren  $\text{KMnO}_4$ -Lsg. (0,1N  $\text{KMnO}_4/1\text{N H}_2\text{SO}_4$  1:1), einer sauren Vanillin-Lsg. (5% Vanillin in konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) oder MOSTAIN (21 g Ammoniummolybdat, 1 g  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$  und 31 ml konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ -Lsg. in 500 ml  $\text{H}_2\text{O}$ ) und Erhitzen auf ca. 200°.

*3,4,6-Tris-O-[(tert-butyl)dimethylsilyl]- $\beta$ -D-galactopyranosylphosphonsäure-dimethylester (6) und 3,4,6-Tris-O-[(tert-butyl)dimethylsilyl]-2-O-(trimethylsilyl)- $\beta$ -D-galactopyranosylphosphonsäure-dimethylester (7).* Eine Lsg. von Dimethyldioxiran [34] in Aceton (18 ml) wurde bei 0° tropfenweise in eine Lsg. von **4** (500 mg, 1,02 mmol) [34] in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) gegeben. Nach 50 min Rühren wurde das Lsgm. unter  $\text{N}_2$  abdestilliert, der Rückstand 5 h i. i. HV. getrocknet, in THF (3 ml) aufgenommen, bei -78° mit einer Lsg. von Dimethyl-(trimethylsilyl)-phosphinit (3,7 ml, 19,4 mmol) in THF (2 ml) und anschliessend mit einer frisch zubereiteten Lsg. von  $\text{ZnCl}_2$  in  $\text{Et}_2\text{O}$  (2,25 ml, ca. 1M) versetzt. Die Lsg. wurde bei -78° 2 h gerührt, innert 2,5 h auf RT. erwärmt und normal

aufgearbeitet (AcOEt, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg.). FC (AcOEt/Hexan 1:5 → 1:3) ergab **67** (629 mg, 96%); je nach Ansatz zwischen 1:0 und ca. 3:1.

**Daten von 6:**  $R_f$  (AcOEt/Hexan 1:2) 0,79. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4,10 (br. *td*,  $J = 10,3, 9,1, 1,9$ ; nach Zugabe von D<sub>2</sub>O: *td*,  $J(P,H) = 10,3, J = 10,3, 9,1, H-C(2)$ ); 3,96 (br. *d*,  $J = 2,0, H-C(4)$ ); 3,85 (*d*,  $J(P,H) = 10,4, MeO$ ); 3,82 (*d*,  $J(P,H) = 10,7, MeO$ ); 3,68 (*dd*,  $J = 10,1, 6,7, H-C(6)$ ); 3,64 (*dd*,  $J = 10,0, 7,0, H-C(6)$ ); 3,62 (*dd*,  $J(P,H) = 8,4, J = 10,1, H-C(1)$ ); 3,53 (*ddd*,  $J(P,H) = 0,8, J = 9,1, 2,2, H-C(3)$ ); 3,37 (*t*,  $J = 6,8, H-C(5)$ ); 3,35 (*d*,  $J = 2,0$ , mit D<sub>2</sub>O austauschbar, OH-C(2)); 0,93 (*s*, *t*-Bu); 0,89 (*s*, *t*-Bu); 0,88 (*s*, *t*-Bu); 0,16 (*s*, MeSi); 0,14 (*s*, 2 MeSi); 0,13 (*s*, MeSi); 0,09 (*s*, 2 MeSi). <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 81,15 (*dd*,  $J(P,C) = 15,7$ ); 77,30 (*dd*,  $J(P,C) = 18,7$ ); 75,76 (*dd*,  $J(P,C) = 164,4, C(1)$ ); 70,92 (*d*); 67,10 (*d*); 61,73 (*t*, C(6)); 54,28 (*dq*,  $J(P,C) = 6,2, MeO$ ); 53,14 (*dq*,  $J(P,C) = 6,2, MeO$ ); 26,26 (*q*, Me<sub>3</sub>C); 25,95 (*q*, Me<sub>3</sub>C); 25,73 (*q*, Me<sub>3</sub>C); 18,64 (*s*, Me<sub>3</sub>C); 18,48 (*s*, Me<sub>3</sub>C); 18,07 (*s*, Me<sub>3</sub>C); -3,73 (*q*, MeSi); -4,04 (*q*, MeSi); -4,34 (*q*, MeSi); -5,04 (*q*, MeSi); -5,37 (*q*, MeSi); -5,40 (*q*, MeSi). <sup>31</sup>P-NMR (81 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 23,48.

**Daten von 7:**  $R_f$  (AcOEt/Hexan 1:2) 0,84. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4,35 (*q*,  $J(P,H) = 9,0, J = 9,0, H-C(2)$ ); 4,12 (br. *s*, H-C(4)); 3,78 (*d*,  $J(P,H) = 10,6, MeO$ ); 3,77 (*d*,  $J(P,H) = 10,6, MeO$ ); 3,65 (*d*,  $J = 7,0, 2 H-C(6)$ ); 3,60 (*t*,  $J(P,H) = 9,5, J = 9,5, H-C(1)$ ); 3,52 (*dd*,  $J = 8,9, 1,6, H-C(3)$ ); 3,35 (br. *t*,  $J = 7,0, H-C(5)$ ); 0,96 (*s*, *t*-Bu); 0,93 (*s*, *t*-Bu); 0,88 (*s*, *t*-Bu); 0,17 (*s*, 4 MeSi); 0,16 (*s*, 2 MeSi); 0,14 (*s*, MeSi); 0,13 (*s*, 2 MeSi).

**3,4-O-Isopropyliden-β-D-galactopyranosylphosphonsäure-dimethylester (8) und 4,6-O-Isopropyliden-β-D-galactopyranosylphosphonsäure-dimethylester (9).** a) Ein Gemisch aus **67** (1,26 g, von zwei 500 mg Ansätzen von **4**) und Dowex 50W x 2 (12,6 g, H<sup>+</sup>-Form) in MeOH (50 ml) wurde 4 h bei 60° gerührt, auf RT. gekühlt und eingedampft. Der Rückstand wurde 1 h i. V. getrocknet, in trockenem Aceton (50 ml, getrocknet über 4-Å-Molekularsieb) gelöst, mit einer Lsg. von FeCl<sub>3</sub> (1 mg) in Aceton (8 ml) versetzt und 2 h gerührt. Nach Zugabe von Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> · 10 H<sub>2</sub>O (8,5 g) wurde die Suspension 30 min bei RT. weitergerührt und anschliessend filtriert. Eindampfen des Filtrates und FC (AcOEt/MeOH/H<sub>2</sub>O 90:8:2) ergaben **8** (408 mg, 64% bzgl. **4**) und **9** (138 mg, 22%).

b) Eine Suspension von **21** (1,09 g, 4,0 mmol) in 2,2-Dimethoxypropan (15 ml) wurde mit Camphersulfonsäure (46,5 mg, 0,2 mmol) versetzt und 72 h intensiv bei RT. gerührt. Nach Zugabe von Et<sub>3</sub>N (3,0 ml, 21 mmol) wurde weitere 10 min gerührt. Das Gemisch wurde eingedampft, der Rückstand mit Toluol (3 × 20 ml) versetzt und erneut eingedampft. Der Rückstand wurde in MeOH/H<sub>2</sub>O 10:1 (50 ml) gelöst und 2 h unter Rückfluss gekocht. Abdestillieren des Lsgm. und FC (AcOEt/MeOH 4:1) des Rückstandes ergaben **8** (1,12 g, 90%) als farblose Kristalle.

**Daten von 8:**  $R_f$  (AcOEt/MeOH/H<sub>2</sub>O 90:8:2) 0,26. Schmp. 158–159° (MeOH/Et<sub>2</sub>O).  $[\alpha]_D^{25} = +79,3$  ( $c = 1$ ). IR (KBr): 3425s, 3245s, 3000w, 2960w, 2930w, 2880w, 2850w, 2840w, 1640w, 1470w, 1450w, 1435w, 1385m, 1370m, 1360 (sh), 1330w, 1295w, 1275 (sh), 1250s, 1220m, 1205m, 1190m, 1165m, 1150m, 1120w, 1095m, 1090m, 1060s, 1040s, 1020s, 970w, 920w, 905w, 870m, 840w, 830m, 800m, 770w, 755w, 740w, 660w. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4,21 (*ddd*,  $J(P,H) = 1,2, J = 5,5, 2,0, H-C(4)$ ); 4,08 (*ddd*,  $J(P,H) = 0,6, J = 6,9, 5,6, H-C(3)$ ); 3,98–3,89 (m, 2H; nach Zugabe von D<sub>2</sub>O: 3,96, *dd*,  $J = 9,2, 4,9, H-C(6)$ ); 3,91 (*td*,  $J(P,H) = 10,5, J = 10,5, 7,0, H-C(2)$ ); 3,89 (*d*,  $J(P,H) = 10,4, MeO$ ); 3,85 (*d*,  $J(P,H) = 10,7, MeO$ ); 3,85–3,77 (m, nach Zugabe von D<sub>2</sub>O veränderte Signale, H-C(5), H-C(6)); 3,57 (br. *s*, austauschbar mit D<sub>2</sub>O, OH-C(2)); 3,50 (*dd*,  $J = 10,8, 10,1, H-C(1)$ ); 2,30 (br. *s*, austauschbar mit D<sub>2</sub>O, OH-C(6)); 1,53 (*s*, Me); 1,36 (*s*, Me). <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 110,07 (*s*, Me<sub>2</sub>C); 79,19 (*dd*,  $J(P,C) = 18,2$ ); 79,14 (*dd*,  $J(P,C) = 15,6$ ); 73,90 (*dd*,  $J(P,C) = 170,5, C(1)$ ); 73,51 (*d*); 68,89 (*d*); 61,96 (*t*, C(6)); 53,80 (*dq*,  $J(P,C) = 6,9, MeO$ ); 53,38 (*dq*,  $J(P,C) = 6,3, MeO$ ); 27,75 (*q*, Me); 26,04 (*q*, Me). <sup>31</sup>P-NMR (81 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 24,06. CI-MS: 330,4 (21, [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>), 313,4 (100, [M + 1]<sup>+</sup>). Anal. ber. für C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>O<sub>8</sub>P (312,25): C 42,31, H 6,78, P 9,92; gef.: C 42,09, H 7,02, P 9,69.

**Daten von 9:**  $R_f$  (AcOEt/MeOH/H<sub>2</sub>O 90:8:2) 0,12.  $[\alpha]_D^{25} = +16,4$  ( $c = 1, MeOH$ ). IR (KBr): 3420s, 2995m, 2965m, 2915w, 2860w, 1640w, 1455w, 1385m, 1270 (sh), 1245s, 1200s, 1180m, 1150m, 1095s, 1075s, 1035s, 980m, 940w, 910w, 890w, 860m, 850m, 820m, 780m, 750w, 610m. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4,23 (br. *d*,  $J = 3,6, H-C(4)$ ); 4,11 (*q*,  $J(P,H) \approx 9,8, J \approx 9,8, H-C(2)$ ); 4,03 (*ddd*,  $J(P,H) = 0,6, J = 12,9, 1,8, H-C(6)$ ); 3,95 (*d*,  $J(P,H) = 10,3, MeO$ ); 3,93 (*dd*,  $J = 12,9, 1,6, H-C(6)$ ); 3,86 (*d*,  $J(P,H) = 10,7, MeO$ ); 3,65 (*dd*,  $J(P,H) = 8,7, J = 10,3, H-C(1)$ ); 3,60 (*ddd*,  $J(P,H) = 1,0, J = 9,1, 3,6, H-C(3)$ ); 3,36 (br. *s*,  $w_{1:2} = 4,0, H-C(5)$ ); 1,47 (*s*, Me); 1,43 (*s*, Me). <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 98,52 (*s*, Me<sub>2</sub>C); 74,57 (*dd*,  $J(P,C) = 166,6, C(1)$ ); 73,28 (*dd*,  $J(P,C) = 18,5$ ); 70,77 (*dd*,  $J(P,C) = 15,9$ ); 68,12 (*d*); 67,01 (*d*); 62,68 (*t*, C(6)); 54,70 (*dq*,  $J(P,C) = 6,8, MeO$ ); 54,28 (*dq*,  $J(P,C) = 6,5, MeO$ ); 29,08 (*q*, Me); 18,48 (*q*, Me). <sup>31</sup>P-NMR (81 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 22,39. Anal. ber. für C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>O<sub>8</sub>P (312,25): C 42,31, H 6,78, P 9,92; gef.: C 41,99, H 6,51, P 9,65.

**2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-α-D-galactopyranosylphosphonsäure-dimethylester (16) und 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-β-D-galactopyranosylphosphonsäure-dimethylester (17).** a) Zu einer Lsg. von **12** [38] (4,66 g, 8,0 mmol) in MeCN wurden bei -10° gleichzeitig P(OMe)<sub>3</sub> (2,84 ml, 24,0 mmol) und Me<sub>3</sub>SiOTf (2,2 ml 12 mmol) innerhalb 8 min getropft. Nach 30 min intensivem Rühren wurden 0,5 ml H<sub>2</sub>O zugetropft. Eindampfen, normale Aufarbeitung

(AcOEt, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. und H<sub>2</sub>O) und FC (500 g SiO<sub>2</sub>, AcOEt/Hexan 1:2 → 1:1) ergaben **16** (1,413 g, 28%) als Öl und **17** (1,537 g, 30%) als weisse Nadeln.

b) Eine Lsg. von 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-*D*-galactopyranose [38] [58] (2,7 g, 5,0 mmol) und CCl<sub>3</sub>CN (4,5 ml, 45 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) wurde bei RT. mit fein pulverisiertem, getrocknetem K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,2 g, 45 mmol) versetzt, 48 h intensiv gerührt und durch *Celite* filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand (**10**) in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) gelöst und bei 0° gleichzeitig mit P(OMe)<sub>3</sub> (886 µl, 7,5 mmol) und Me<sub>3</sub>SiOTf (1,1 ml 6,0 mmol) tropfenweise versetzt. Das Gemisch wurde 30 min intensiv gerührt, mit H<sub>2</sub>O (0,6 ml) versetzt, eingedampft und normal aufgearbeitet (AcOEt, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. und H<sub>2</sub>O). FC (300 g SiO<sub>2</sub>, AcOEt/Hexan 1:2 → 1:1) ergab **16** (423 mg, 13%) und **17** (350 mg, 11%).

**Daten von 16:** R<sub>f</sub> (AcOEt/Hexan 1:1) 0,35. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +5,1 (c = 3). IR (CHCl<sub>3</sub>): 3080w, 3060w, 3000m, 2960w, 2920w, 2860w, 1450m, 1370w, 1310w, 1240m, 1200m, 1110s, 1090s, 1080s, 1050s, 1030s, 910w, 870w, 830w, 690m. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,34-7,24 (m, 20 arom. H); 4,74, 4,62 (AB, J = 11,4, PhCH<sub>2</sub>); 4,71, 4,52 (AB, J = 11,7, PhCH<sub>2</sub>); 4,70, 4,65 (AB, J = 11,7, PhCH<sub>2</sub>); 4,53, 4,47 (AB, J = 11,7, PhCH<sub>2</sub>); 4,44 (dd, J(P,H) = 13,0, J = 4,6, H-C(1)); 4,34 (br. dt, J = 7,3, 3,6; Einstrahlen bei 4,01: br. dd, J = 7,3, 3,9; Einstrahlen bei 3,58: br. dd, J = 7,3, 3,3, H-C(5)); 4,16 (ddd, J(P,H) = 19,9, J = 7,3, 4,7; Einstrahlen bei 4,44: br. dd, J = 19,9, 7,3, H-C(2)); 4,09 (m; Einstrahlen bei 4,01: br. d, J = 7,3, H-C(3)); 4,01 (t, J = 3,1; Einstrahlen bei 4,34: d, J = 2,8, H-C(4)); 3,83 (dd, J = 10,8, 7,6; Einstrahlen bei 4,34: d, J = 10,8; Einstrahlen bei 3,70: d, J = 7,6, H-C(6)); 3,74 (d, J(P,H) = 10,6, MeO); 3,69 (d, J(P,H) = 10,7, MeO); 3,58 (dd, J = 10,8, 4,4; Einstrahlen bei 4,34: d, J = 10,8, H-C(6)). <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 138,33 (s); 138,24 (s); 138,20 (s); 137,86 (s); 128,24–127,50 (mehrere d); 76,58 (dd, J(P,C) = 4,1); 75,38 (br. d); 75,29 (d); 73,83 (d); 73,56 (t, PhCH<sub>2</sub>); 73,25 (t, PhCH<sub>2</sub>); 73,10 (t, PhCH<sub>2</sub>); 73,04 (t, PhCH<sub>2</sub>); 69,27 (dd, J(P,C) = 161,2, C(1)); 67,34 (t, C(6)); 53,42 (dq, J(P,C) = 6,6, MeO); 52,68 (dq, J(P,C) = 6,8, MeO). <sup>31</sup>P-NMR (81 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 24,38. CI-MS (C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>): 661,4 (18), 647,6 (18), 646,8 (13), 634,5 (30), 633,2 (100, [M + 1]<sup>+</sup>). Anal. ber. für C<sub>36</sub>H<sub>41</sub>O<sub>8</sub>P (632,66): C 68,34, H 6,53; gef.: C 68,59, H 6,62.

**Daten von 17:** R<sub>f</sub> (AcOEt/Hexan 1:1) 0,30. Schmp. 101–103° (AcOEt/Hexan). [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +29,5 (c = 2). IR (KBr): 3440m, 3080w, 3060w, 3020w, 2950w, 2900w, 2860w, 1550w, 1540w, 1500w, 1460w, 1450m, 1390w, 1370w, 1350w, 1330w, 1310w, 1250s, 1210w, 1150m, 1130m, 1110s, 1100s, 1080s, 1060s, 1050s, 1030m, 1000m, 940w, 910w, 850w, 830w, 780m, 740s, 700s. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,37-7,22 (m, 20 arom. H); 4,98, 4,61 (AB, J = 11,7, PhCH<sub>2</sub>); 4,94-4,86 (AB, J = 10,2, PhCH<sub>2</sub>); 4,76, 4,72 (AB, J = 11,7, PhCH<sub>2</sub>); 4,47, 4,43 (AB, J = 11,8, PhCH<sub>2</sub>); 4,27 (q, J(P,H) = 10,0, J = 10,0; Einstrahlen bei 3,70: t, J = 10,0, H-C(2)); 3,98 (br. d, J = 2,7; Einstrahlen bei 3,70: br. s, H-C(4)); 3,79 (d, J(P,H) = 10,4, MeO); 3,72 (d, J(P,H) = 10,6, MeO); 3,70 (t, J(P,H) = 10,0, J = 10,0; Einstrahlen bei 4,27: d, J = 10,0, H-C(1)); 3,61 (dd, J = 10,0, 2,7; Einstrahlen bei 4,27: starke Veränderung; Einstrahlen bei 3,98: d, J = 10,0, H-C(3)); 3,64–3,54 (m, H-C(5); teilweise verdeckt durch H-C(3), 2 H-C(6)). <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 138,72 (s); 138,35 (s); 138,14 (s); 137,81 (s); 128,39–127,41 (mehrere d); 84,64 (dd, J(P,C) = 17,3); 79,48 (dd, J(P,C) = 16,3); 75,28 (t, PhCH<sub>2</sub>); 75,22 (d); 75,18 (dd, J(P,C) = 171,2, C(1)); 74,45 (t, PhCH<sub>2</sub>); 73,48 (t, PhCH<sub>2</sub>); 73,55 (d); 72,48 (t, PhCH<sub>2</sub>); 68,66 (t, C(6)); 53,81 (dq, J(P,C) = 6,7, MeO); 52,76 (dq, J = 6,6, MeO). <sup>31</sup>P-NMR (81 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 22,70. CI-MS (C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>): 634,6 (25), 633,4 (100, [M + 1]<sup>+</sup>). Anal. ber. für C<sub>36</sub>H<sub>41</sub>O<sub>8</sub>P (632,66): C 68,34, H 6,53; gef.: C 68,44, H 6,75.

5,5-Dimethyl-2-oxo-2-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzyl-*α*-*D*-galactopyranosyl)-1,3,2λ<sup>3</sup>-dioxaphosphorinan (**18**) und 5,5-Dimethyl-2-oxo-2-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzyl-*β*-*D*-galactopyranosyl)-1,3,2λ<sup>3</sup>-dioxaphosphorinan (**19**). Eine Lsg. von **12** [38] (1,75 g, 3,0 mmol) in MeCN (6,0 ml) wurde bei –40° gleichzeitig mit P(OMe)<sub>3</sub> (0,74 ml, 4,5 mmol) und Me<sub>3</sub>SiOTf (1,4 ml, 7,6 mmol) tropfenweise versetzt (10 min) und 3 h intensiv gerührt, wobei man langsam auf RT. erwärmen liess. Nach Zugabe von H<sub>2</sub>O (1 ml) wurde mit AcOEt verdünnt und normal aufgearbeitet (ges. NaHCO<sub>3</sub> Lsg.). FC (AcOEt/Hexan 1:2 → 1:1) ergab **18** (794 mg, 39%) als farbloses Öl und **19** (822 mg, 41%) als farblose Kristalle.

**Daten von 18:** R<sub>f</sub> (AcOEt/Hexan 1:1) 0,45. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +54,2 (c = 1,1). IR (KBr): 2960m, 2920m, 2870m, 1450w, 1370w, 1360w, 1340w, 1320w, 1260m, 1200m, 1090s, 1060s, 1030s, 1010s, 950w, 910w, 870w. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,35-7,16 (m, 20 arom. H); 4,80, 4,58 (AB, J = 11,7, PhCH<sub>2</sub>); 4,56, 4,51 (AB, J = 11,8, PhCH<sub>2</sub>); 4,49 (teilweise verdecktes dd, J(P,H) = 10, J ≈ 3; Einstrahlen bei <sup>31</sup>P: d, J = 3, H-C(1)); 4,49, 4,46 (AB, J = 11,7, PhCH<sub>2</sub>); 4,49, 4,44 (AB, J = 11,7, PhCH<sub>2</sub>); 4,41 (dd, J(P,H) = 3,7, J = 10,4; Einstrahlen bei <sup>31</sup>P: d, J = 10,4, H<sub>ax</sub>-C(4), H<sub>ax</sub>-C(6)); 4,39 (dt, J = 9,2, 2,8, H-C(5)); 4,11 (dd, J = 11,6, 9,1, H-C(6)); 4,07–4,03 (m (5 Linien im Abstand von je 3 Hz); Einstrahlen bei <sup>31</sup>P: m (4 Linien im Abstand von je 3 Hz), H-C(3), H-C(4)); 3,94 (ddd, J(P,H) = 16,4, J = 10,6, 2,3; Einstrahlen bei <sup>31</sup>P: dd, J = 10,6, 2,3), 3,90 (ddd, J(P,H) = 16,6, J = 10,6, 2,4; Einstrahlen bei <sup>31</sup>P: dd, J = 10,6, 2,4, H<sub>eq</sub>-C(4), H<sub>eq</sub>-C(6)); 3,70 (dd, J(P,H) = 7,6, J = 3,6; Einstrahlen bei <sup>31</sup>P: d, J = 3,6, H-C(2)); 3,69 (dd, J = 11,6, 2,9, H-C(6)); 1,25 (s, Me); 0,82 (s, Me). <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 138,35 (s); 138,08 (s); 137,92 (s, 2C); 136,33–127,14 (mehrere d); 78,38 (dt, J(P,C) = 7,4); 77,70 (dt, J(P,C) = 6,5, C(4), C(6)); 75,48 (dd, J(P,C) = 3,2); 75,28 (dd, J(P,C) = 12,1); 74,18 (dd, J(P,C) = 8,8); 73,85 (t, PhCH<sub>2</sub>); 73,04 (t, PhCH<sub>2</sub>); 72,98 (d); 72,85 (t,

$\text{PhCH}_2$ ); 71,62 (*t*,  $\text{PhCH}_2$ ); 68,34 (*dd*,  $J(\text{P},\text{C}) = 165,5$ ,  $\text{C}(1'')$ ); 65,41 (*t*,  $\text{C}(6'')$ ); 32,18 (*d*,  $J(\text{P},\text{C}) = 7,6$ ,  $\text{C}(5)$ ); 22,15 (*q*,  $\text{Me}$ ); 20,56 (*q*,  $\text{Me}$ ).  $^{31}\text{P}$ -NMR (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 13,87. CI-MS: 695,3 (18,  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ), 674,4 (42), 673,3 (100,  $[\text{M} + 1]^+$ ). Anal. ber. für  $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{O}_8\text{P}$  (672,72): C 69,63, H 6,74; gef.: C 69,54, H 6,92.

**Daten von 19:**  $R_f$  (AcOEt/Hexan 1:1) 0,40. Schmp. 82–84° (AcOEt/Hexan).  $[\alpha]_D^{25} = +8,6$  ( $c = 1$ ). IR (KBr): 3440*w*, 3080*w*, 3060*w*, 3020*m*, 2960*m*, 2920*m*, 2870*m*, 1600*w*, 1590*w*, 1540*w*, 1500*m*, 1470*m*, 1450*s*, 1400*w*, 1370*s*, 1350*m*, 1330*w*, 1310*w*, 1270*s*, 1210*m*, 1150*s*, 1130*s*, 1100*s*, 1090*s*, 1060*s*, 1030*s*, 1010*s*, 990*s*, 950*m*, 910*m*, 880*w*, 850*s*, 830*s*, 790*m*, 780*m*, 740*s*, 700*s*.  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,47–7,22 (*m*, 20 arom. H); 5,03, 4,58 (*AB*,  $J = 11,6$ ,  $\text{PhCH}_2$ ); 5,00, 4,78 (*AB*,  $J = 9,5$ ,  $\text{PhCH}_2$ ); 4,79, 4,75 (*AB*,  $J = 11,8$ ,  $\text{PhCH}_2$ ); 4,45 (*s*,  $\text{PhCH}_2$ ); 4,40 (*br. d*,  $J \approx 10,7$ ,  $\text{H}_{ax}\text{-C}(4)$ ,  $\text{H}_{ax}\text{-C}(6)$ ); 4,30 (*q*,  $J(\text{P},\text{H}) \approx 10,2$ ,  $J = 10,2$ ; Einstrahlen bei  $^{31}\text{P}$ : *t*,  $J \approx 10,2$ ,  $\text{H-C}(2'')$ ); 3,93 (*t*,  $J(\text{P},\text{H}) = 10,1$ ,  $J = 10,1$ ; Einstrahlen bei  $^{31}\text{P}$ : *d*,  $J = 10,1$ ,  $\text{H-C}(1'')$ ); 3,925 (*d*,  $J = 2,2$ ,  $\text{H-C}(4'')$ ); 3,91 (*ddd*,  $J(\text{P},\text{H}) = 17,1$ ,  $J = 10,5$ , 2,5; Einstrahlen bei  $^{31}\text{P}$ : *dd*,  $J = 10,5$ , 2,5), 3,86 (*ddd*,  $J(\text{P},\text{H}) = 17,6$ ,  $J = 10,6$ , 2,4; Einstrahlen bei  $^{31}\text{P}$ : *dd*,  $J = 10,6$ , 2,4,  $\text{H}_{ax}\text{-C}(4)$ ,  $\text{H}_{ax}\text{-C}(6)$ ); 3,63–3,52 (*m*,  $\text{H-C}(3'')$ , 2  $\text{H-C}(6'')$ ); 3,50 (*dd*,  $J = 7,1$ , 4,4,  $\text{H-C}(5'')$ ); 1,30 (*s*,  $\text{Me}$ ); 0,77 (*s*,  $\text{Me}$ ).  $^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 138,77 (*s*); 138,26 (*s*); 138,13 (*s*); 137,65 (*s*); 128,90–127,46 (mehrere *d*); 84,13 (*dd*,  $J(\text{P},\text{C}) = 17,0$ ); 78,98 (*dt*,  $J(\text{P},\text{C}) = 7,6$ ); 77,87 (*dt*,  $J(\text{P},\text{C}) = 6,6$ ,  $\text{C}(4)$ ,  $\text{C}(6)$ ); 78,27 (*dd*,  $J(\text{P},\text{C}) = 16,2$ ); 76,92 (*dd*,  $J(\text{P},\text{C}) = 163,6$ ,  $\text{C}(1'')$ ); 75,53 (*t*,  $\text{PhCH}_2$ ); 75,02 (*dd*,  $J(\text{P},\text{C}) = 2,2$ ); 74,31 (*t*,  $\text{PhCH}_2$ ); 73,84 (*d*); 73,52 (*t*,  $\text{PhCH}_2$ ); 72,75 (*t*,  $\text{PhCH}_2$ ); 69,14 (*t*,  $\text{C}(6'')$ ); 32,15 (*d*,  $J(\text{P},\text{C}) = 8,1$ ,  $\text{C}(5)$ ); 22,28 (*q*,  $\text{Me}$ ); 20,60 (*q*,  $\text{Me}$ ).  $^{31}\text{P}$ -NMR (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 10,23. CI-MS: 695,3 (24,  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ), 674,4 (57), 673,3 (100,  $[\text{M} + 1]^+$ ). Anal. ber. für  $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{O}_8\text{P}$  (672,72): C 69,63, H 6,74; gef.: C 69,58, H 6,61.

**2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- $\alpha$ -D-galactopyranosylphosphonsäure-diphenylester (20).** Eine Lsg. von **12** (290 mg, 0,5 mmol) in MeCN (1,0 ml) wurde gleichzeitig mit **14** (0,2 ml, 0,75 mmol) und  $\text{Me}_3\text{SiOTf}$  (0,11 ml, 0,55 mmol) tropfenweise versetzt und 5 min gerührt. Nach Zugabe von MeOH (1 ml) ergaben Eindampfen und FC (AcOEt/Hexan 1:3) des Rückstandes **20** (215 mg, 61%). Farblose Kristalle.  $R_f$  (AcOEt/Hexan 3:1) 0,50. Schmp. 99–101°. IR (KBr): 3060*w*, 3020*w*, 2940*w*, 2900*w*, 1590*m*, 1490*s*, 1450*m*, 1370*m*, 1360*w*, 1340*w*, 1310*w*, 1280*m*, 1260*w*, 1240*w*, 1210*s*, 1190*s*, 1160*m*, 1150*m*, 1120*s*, 1100*s*, 1090*s*, 1070*m*, 1050*m*, 1020*m*, 1000*w*, 990*w*, 940*s*, 930*s*, 910*m*, 800*w*, 770*m*, 750*m*, 740*s*, 700*s*.  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,39–7,08 (*m*, 30 arom. H); 4,76 (*dd*,  $J = 4,8$ , 12,1,  $\text{H-C}(1)$ ); 4,75, 4,54 (*AB*,  $J = 11,6$ ,  $\text{PhCH}_2$ ); 4,73, 4,62 (*AB*,  $J = 11,7$ ,  $\text{PhCH}_2$ ); 4,71, 4,67 (*AB*,  $J = 11,9$ ,  $\text{PhCH}_2$ ); 4,47, 4,42 (*AB*,  $J = 11,9$ ,  $\text{PhCH}_2$ ); 4,40–4,35 (*m*; Einstrahlen bei 4,07; *t*,  $J = 6,1$ ; Einstrahlen bei 3,58; *d*,  $J = 2,5$ ; Einstrahlen bei 4,21; NOE (5%),  $\text{H-C}(5)$ ); 4,31 (*ddd*,  $J(\text{P},\text{H}) = 24,0$ ,  $J = 7,7$ , 5,2; Einstrahlen bei 4,76; *dd*,  $J = 24,0$ , 7,7; Einstrahlen bei 4,21; *dd*,  $J = 24,0$ , 5,2,  $\text{H-C}(2)$ ); 4,21 (*br. d*,  $J \approx 7,7$ ; Einstrahlen bei 4,07; *d*,  $J = 7,5$ ; Einstrahlen bei 4,38; NOE (4%),  $\text{H-C}(3)$ ); 4,07 (*t*,  $J = 2,9$ ; Einstrahlen bei 4,21; *d*,  $J = 2,9$ ; Einstrahlen bei 4,38; NOE (7%); Einstrahlen bei 4,21; NOE (5%),  $\text{H-C}(4)$ ); 3,58 (*d*,  $J = 6,1$ ; Einstrahlen bei 4,38; NOE (4%), 2  $\text{H-C}(6)$ ).  $^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 150,58 (*d*,  $J(\text{P},\text{C}) = 9,6$ ); 150,00 (*d*,  $J(\text{P},\text{C}) = 9,6$ ); 138,25 (*s*, 2C); 138,00 (*s*); 137,65 (*s*); 129,38 (*dd*,  $J(\text{P},\text{C}) = 9,6$ , 4C); 129,18–127,28 (mehrere *d*); 124,91 (*dd*,  $J(\text{P},\text{C}) = 9,6$ , 2C); 120,84 (*dd*,  $J(\text{P},\text{C}) = 4,7$ , 2C); 120,75 (*dd*,  $J(\text{P},\text{C}) = 5,5$ , 2C); 77,08 (*dd*,  $J(\text{P},\text{C}) = 2,3$ ); 75,34 (*dd*,  $J(\text{P},\text{C}) = 5,1$ ); 75,12 (*d*); 73,75 (*d*); 73,60 (*t*,  $\text{PhCH}_2$ ); 73,53 (*t*,  $\text{PhCH}_2$ ); 73,05 (*t*,  $\text{PhCH}_2$ ); 72,89 (*t*,  $\text{PhCH}_2$ ); 69,99 (*dd*,  $J(\text{P},\text{C}) = 160,5$ ,  $\text{C}(1)$ ); 67,11 (*t*,  $\text{C}(6)$ ).  $^{31}\text{P}$ -NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 14,23. CI-MS: 775,5 (50), 774,5 (100,  $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ ), 758,5 (37), 774,5 (71,  $[\text{M} + 1]^+$ ). Anal. ber. für  $\text{C}_{46}\text{H}_{45}\text{O}_8\text{P}$  (756,79): C 73,00, H 6,00; gef.: C 72,75, H 5,81.

**$\beta$ -D-Galactopyranosylphosphonsäure-dimethylester (21).** Eine Suspension von **17** (2,8 g, 4,4 mmol) und 10% Pd/C (280 mg) in MeOH (70 ml) wurde bei 8 bar  $\text{H}_2$  48 h intensiv gerührt und dann durch *Celite* filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand aus MeOH/Et<sub>2</sub>O kristallisiert: **21** (1,1 g, 92%). Farblose Kristalle.  $R_f$  (AcOEt/i-PrOH/H<sub>2</sub>O 9:4:2) 0,25. Schmp. 133–135° (MeOH/Et<sub>2</sub>O).  $[\alpha]_D^{25} = +40,5$  ( $c = 1,5$ , D<sub>2</sub>O). IR (KBr): 3460–3220*s* (*br.*), 2960*w*, 2940*w*, 2900*w*, 2850*w*, 1660*w*, 1560*w*, 1540*w*, 1450*w*, 1340*w*, 1230*m*, 1210*m*, 1190*w*, 1140*m*, 1100*m*, 1070*s*, 1050*s*, 1040*s*, 990*w*, 870*w*, 840*m*, 830*m*, 770*m*, 730*w*, 700*w*.  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): 3,86 (*dt*,  $J(\text{P},\text{H}) \approx 0,9$ ,  $J \approx 3,4$ , 0,9; Einstrahlen bei  $^{31}\text{P}$ : *br. d*,  $J = 3,4$ ,  $\text{H-C}(4)$ ); 3,78 (*q*,  $J(\text{P},\text{H}) = 9,9$ ,  $J \approx 9,9$ ; Einstrahlen bei  $^{31}\text{P}$ : *t*,  $J \approx 9,9$ ,  $\text{H-C}(2)$ ); 3,73 (*d*,  $J(\text{P},\text{H}) = 10,7$ ,  $\text{MeO}$ ); 3,72 (*d*,  $J(\text{P},\text{H}) = 10,8$ ,  $\text{MeO}$ ); 3,68 (*dd*,  $J(\text{P},\text{H}) = 9,4$ ,  $J = 10,5$ ; Einstrahlen bei  $^{31}\text{P}$ : *d*,  $J = 10,5$ ,  $\text{H-C}(1)$ ); 3,65 (*dd*,  $J = 12,4$ , 8,4,  $\text{H-C}(6)$ ); 3,60–3,54 (*m*,  $\text{H-C}(5)$ ,  $\text{H-C}(6)$ ); 3,51 (*ddd*,  $J(\text{P},\text{H}) = 1,1$ ,  $J = 9,4$ , 3,4; Einstrahlen bei  $^{31}\text{P}$ : *dd*,  $J = 9,4$ , 3,4,  $\text{H-C}(3)$ ).  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, (D<sub>6</sub>)DMSO): 4,92 (*d*,  $J = 5,5$ , mit D<sub>2</sub>O austauschbar, OH); 4,77 (*br. d*,  $J = 4,4$ , mit D<sub>2</sub>O austauschbar, OH); 4,56 (*br. t*,  $J \approx 5,5$ , mit D<sub>2</sub>O austauschbar, OH–C(6)); 4,92 (*d*,  $J = 3,8$ , mit D<sub>2</sub>O austauschbar, OH); 3,77–3,58 (*m*, 2H); 3,66 (*d*,  $J(\text{P},\text{H}) = 10,2$ ,  $\text{MeO}$ ); 3,64 (*d*,  $J(\text{P},\text{H}) = 10,8$ ,  $\text{MeO}$ ); 3,52–3,38 (*m*, 4H); 3,38–3,23 (*m*, 2H; nach Zugabe von D<sub>2</sub>O: 3,54, *br. t*,  $J = 5,8$ ,  $\text{H-C}(5)$ ); 3,27 (*br. dd*,  $J = 9,5$ , 2,9,  $\text{H-C}(3)$ ).  $^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz, D<sub>2</sub>O): 81,46 (*dd*,  $J(\text{P},\text{C}) = 15,5$ ); 74,58 (*dd*,  $J(\text{P},\text{C}) = 170,6$ ,  $\text{C}(1)$ ); 74,52 (*dd*,  $J(\text{P},\text{C}) = 18,0$ ); 69,34 (*d*); 67,30 (*dd*,  $J(\text{P},\text{C}) = 3,1$ ); 61,78 (*t*,  $\text{C}(6)$ ); 54,63 (*dq*,  $J(\text{P},\text{C}) = 6,7$ ,  $\text{MeO}$ ); 54,39 (*dq*,  $J(\text{P},\text{C}) = 6,7$ ,  $\text{MeO}$ ).  $^{31}\text{P}$ -NMR (81 MHz, D<sub>2</sub>O): 25,48. CI-MS ( $\text{NH}_3$ ): 290,4 (100,  $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ ), 273,3 (79,  $[\text{M} + 1]^+$ ). Anal. ber. für  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_8\text{P}$  (272,19): C 35,30, H 6,30; gef.: C 35,04, H 6,38.

**6-Bromo-6-deoxy-3,4-O-isopropyliden- $\beta$ -D-galactopyranosylphosphonsäure-dimethylester (22).** Eine Lsg. von **8** (1,25 g, 4,0 mmol) in Tetramethylharnstoff (10 ml) wurde bei RT. mit PPh<sub>3</sub> (2,1 g, 8,0 mmol) und dann mit

NBS (umkrist. aus  $H_2O$ , 1,14 g, 4,1 mmol) versetzt und 40 min bei  $80^\circ$  gerührt ( $\rightarrow$  braun). Nach Zugabe von MeOH (5 ml) wurde das Lsgm. i. HV. abdestilliert. Der Rückstand wurde in MeOH (20 ml) aufgenommen, unter Rühren auf  $0^\circ$  gekühlt, mit Amberlite IR-120 ( $H^+$ -Form) angesäuert (pH ca. 1–2) und schnell filtriert. Das Filtrat wurde bei  $0^\circ$  mit ca. 3% Lsg. von  $CH_2N_2$  in Et<sub>2</sub>O (10 ml) versetzt, 10 min bei  $0^\circ$  gerührt und eingedampft. Der Rückstand wurde in Aceton (10 ml) gelöst, mit 2,2-Dimethoxypropan (10 ml) und Camphersulfonsäure (46 mg, 0,2 mmol) versetzt und 4 h bei RT. gerührt ( $\rightarrow$  braune Lsg.). Nach Neutralisierung mit Et<sub>3</sub>N (pH ca. 7–8) und Eindampfen ergaben normale Aufarbeitung ( $CHCl_3$ , ges.  $NaHCO_3$ -Lsg.) und FC (Et<sub>2</sub>O/MeOH 97:3  $\rightarrow$  94:6) **22** (652 mg, 43,5%). Farblose Nadeln.  $R_f$  ( $CHCl_3$ /MeOH 7:3) 0,35. Schmp.  $120$ – $122^\circ$  (Et<sub>2</sub>O/Hexan).  $[\alpha]_D^{25} = +66,0$  ( $c = 1,1$ ). IR (KBr): 3420s, 3000w, 2960w, 2910w, 2860w, 1450w, 1380m, 1370m, 1350w, 1320w, 1310w, 1270s, 1250s, 1220m, 1160w, 1140m, 1100m, 1060s, 1050s, 1040s, 1010m, 960w, 890w, 870m, 860m, 830w, 820w, 790m, 770w, 740w, 660w. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 4,30 (ddd,  $J = 5,5, 2,2, 1,0$ ; Einstrahlen bei 4,08: dd,  $J = 2,2, 1,0$ ; Einstrahlen bei <sup>31</sup>P: dd,  $J = 5,5, 2,2$ , H-C(4)); 4,08 (br. t,  $J \approx 6,3$ ; Einstrahlen bei 4,30: br. d,  $J = 7,0$ ; Einstrahlen bei <sup>31</sup>P: dd,  $J = 7,0, 5,5$ , H-C(3)); 3,96–3,90 (m, 2 H; Einstrahlen bei 4,30: veränderte Signale; Einstrahlen bei 4,08: veränderte Signale; Einstrahlen bei 3,57: veränderte Signale; Einstrahlen bei 3,50: veränderte Signale; Einstrahlen bei <sup>31</sup>P: 3,92 (dd,  $J = 10,6, 7,0$ , (zwei signale sichtbar) H-C(2)); 3,91, (td,  $J = 6,7, 2,2$ , H-C(5)); 3,91 (d,  $J(P,H) = 10,5$ ; Einstrahlen bei <sup>31</sup>P: s, MeO); 3,86 (d,  $J(P,H) = 10,7$ ; Einstrahlen bei <sup>31</sup>P: s, MeO); 3,70–3,60 (br. s, austauschbar mit D<sub>2</sub>O, OH); 3,57 (d,  $J = 6,7, 2$  H-C(6)); 3,50 (t,  $J = 10,5$ ; Einstrahlen bei <sup>31</sup>P: d,  $J = 10,7$ , H-C(1)); 1,53 (s, Me); 1,36 (s, Me). <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz,  $CDCl_3$ ): 114,56 (s, Me<sub>2</sub>C); 78,67 (dd,  $J(P,C) = 17,3$ ); 77,68 (dd,  $J(P,C) = 16,4$ ); 74,50 (dd,  $J(P,C) = 168,6$ , C(1)); 72,94 (d); 68,34 (d); 54,26 (q,  $J(P,C) = 6,7$ , MeO); 54,15 (dq,  $J(P,C) = 6,8$ , MeO); 29,59 (t, C(6)); 27,66 (q, Me). <sup>31</sup>P-NMR (50 MHz,  $CDCl_3$ ): 21,98. CI-MS: 377,2 (86), 375,1 (100,  $[M + 1]^+$ ). Anal. ber. für C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>BrO<sub>4</sub>P (375,15): C 35,21, H 5,37, Br 21,30; gef.: C 35,44, H 5,34, Br 21,11.

**6-Bromo-6-deoxy-2-O-(diphenoxyphosphoryl)-3,4-O-isopropyliden-β-D-galactopyranosylphosphonsäure-dimethylester (23)**. Eine Lsg. von **22** (140 mg, 0,37 mmol) in Pyridin (1,4 ml) wurde bei  $0^\circ$  mit  $(PhO)_2P(O)Cl$  (240 μl, 1,1 mmol) versetzt und 54 h bei RT. gerührt. Nach Zugabe von MeOH (3 ml) und Eindampfen wurde normal aufgearbeitet ( $CHCl_3$ , ges.  $NaHCO_3$ -Lsg.). FC (AcOEt/Hexan 1:1  $\rightarrow$  2:1) ergab **23** (94 mg, 41%). Farbloses Öl.  $R_f$  (AcOEt/Hexan 2:1) 0,4.  $[\alpha]_D^{25} = +23,3$  ( $c = 3$ ). IR ( $CHCl_3$ ): 3000m, 2960m, 2940w, 2800w, 1590s, 1485s, 1455w, 1385m, 1375m, 1310m, 1290s, 1245s, 1180s, 1160s, 1135s, 1110s, 1080s, 1070s, 1040s, 1025s, 1010s, 960s, 910s, 860m, 830m. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,36–7,16 (m, 10 arom. H); 5,02 (ddd,  $J(P,H) = 10,4, 9,3, J = 7,6, 5,8$ , H-C(2)); 4,41 (t,  $J = 5,9$ , H-C(3)); 4,32 (ddd,  $J(P,H) = 0,5, J = 5,9, 2,1$ , H-C(4)); 3,94 (dd,  $J(P,H) = 12,5, J = 7,6$ , H-C(1)); 3,89 (td,  $J = 6,8, 2,1$ , H-C(5)); 3,82 (d,  $J(P,H) = 10,6$ , MeO); 3,77 (d,  $J(P,H) = 10,8$ , MeO); 3,56 (dd,  $J = 10,4, 6,5$ , H-C(6)); 3,53 (dd,  $J = 10,4, 7,0$ , H-C(6)); 1,53 (s, Me); 1,34 (s, Me). <sup>13</sup>C-NMR (150,9 MHz,  $CDCl_3$ ): 150,53 (d,  $J(P,C) \approx 5,2$ , 1 arom. C); 150,49 (d,  $J(P,C) \approx 6,5$ , 1 arom. C); 129,66 (d, 2 arom. C); 129,60 (d, 2 arom. C); 125,31 (d, 2 arom. C); 120,23 (dd,  $J(P,C) = 3,8$ , 2 arom. C); 120,21 (dd,  $J(P,C) = 4,0$ , 2 arom. C); 110,74 (s, Me<sub>2</sub>C); 77,66 (dd,  $J(P,C) = 15,5$ ); 76,13 (dd,  $J(P,C) = 11,1$ ); 75,54 (dd,  $J(P,C) = 6,2$ ); 74,36 (ddd,  $J(P,C) = 173,9, 8,4, C(1)$ ); 72,72 (d); 54,16 (dq,  $J(P,C) = 6,4$ , MeO); 53,33 (dq,  $J(P,C) = 6,6$ , MeO); 29,00 (t, C(6)); 27,09 (q, Me); 25,91 (q, Me). <sup>31</sup>P-NMR (242 MHz,  $CDCl_3$ ): 18,93 (P-C(1)); -13,54 (PO-C(2)). Anal. ber. für C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>BrO<sub>10</sub>P<sub>2</sub> (607,32): C 45,48, H 4,78; gef.: C 45,57, H 4,71.

**6-Deoxy-6-(dimethoxyphosphoryl)-2-O-(diphenoxyphosphoryl)-3,4-O-isopropyliden-β-D-galactopyranosylphosphonsäure-dimethylester (24)**. Eine Lsg. von **23** (450 mg, 0,74 mmol) in  $P(OMe)_3$  (5 ml) wurde unter Ar bei  $110^\circ$  gehalten und alle 24 h mit  $P(OMe)_3$  (je 2 ml) versetzt. Eindampfen nach 110 h und FC (AcOEt/MeOH 19:1  $\rightarrow$  9:1) ergaben **24** (324 mg, 69%). Farbloses Öl.  $R_f$  (AcOEt/MeOH 9:1) 0,25.  $[\alpha]_D^{25} = +27,4$  ( $c = 3,5$ ). IR ( $CHCl_3$ ): 3000m, 2960w, 1640w, 1590m, 1490m, 1450w, 1340m, 1280s, 1110m, 1060s, 1030s, 960s, 900m, 880m, 860m. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,34–7,14 (m, 10 arom. H); 4,95 (ddd,  $J(P,H) = 10,3, 9,2, J = 8,3, 6,1$ ; Einstrahlen bei 4,33: q,  $J \approx 9,2$ , H-C(2)); 4,33 (t,  $J = 5,9$ ; Einstrahlen bei 4,95: d,  $J = 5,9$ , H-C(3)); 4,22 (dd,  $J = 5,8, 2,0$ ; Einstrahlen bei 4,33: br. s, H-C(4)); 4,06 (ddd,  $J(P,H) = 8,9, J = 6,8, 2,1$ , H-C(5)); 3,88 (dd,  $J(P,H) = 12,0, J = 8,3$ ; Einstrahlen bei 4,95: d,  $J = 12,0$ , H-C(1)); 3,77 (d,  $J(P,H) = 10,2$ , MeO); 3,75 (d,  $J(P,H) = 10,8, 2$  MeO); 3,74 (d,  $J(P,H) = 10,2$ , MeO); 2,28 (dd,  $J(P,H) = 18,3, J = 7,0, 2$  H-C(6)); 1,52 (s, Me); 1,32 (s, Me). <sup>13</sup>C-NMR (150,9 MHz,  $CDCl_3$ , <sup>31</sup>P-entkoppelt): 150,59 (s, 1 arom. C); 150,55 (s, 1 arom. C); 129,65 (d, 2 arom. C); 129,57 (d, 2 arom. C); 125,27 (d, 1 arom. C); 125,25 (d, 1 arom. C); 120,30 (d, 2 arom. C); 120,24 (d, 2 arom. C); 110,40 (s, Me<sub>2</sub>C); 76,20 (d); 74,63 (d); 74,24 (d); 73,83 (d); 73,10 (d); 53,74 (q, MeO); 53,35 (q, MeO); 52,73 (q, MeO); 52,35 (q, MeO); 27,27 (t, C(6)); 26,88 (q, Me); 25,97 (q, Me). <sup>31</sup>P-NMR (162 MHz,  $CDCl_3$ ): 29,57 (P-C(6)); 19,28 (P-C(1)); -13,39 (PO-C(2)). CI-MS ( $NH_3$ ): 654,4 (10,  $[M + NH_4]^+$ ), 638,3 (28), 637,3 (100,  $[M + 1]^+$ ), 329,1 (39), 282,2 (75), 265,1 (50), 221,1 (63). Anal. ber. für C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>O<sub>13</sub>P<sub>3</sub> (636,45): C 47,17, H 5,54; gef.: C 46,80, H 5,80.

**Hexanatrium-(6-deoxy-6-C,2-O-diphosphonato-β-D-galactopyranosyl)phosphonat (3a)**. Eine Lsg. von **24** (190 mg, 0,3 mmol) in MeOH (40 ml) und H<sub>2</sub>O (2 ml) wurde mit Aktivkohle (20 mg) versetzt und warm durch Celite filtriert. Das Filtrat wurde mit PtO<sub>2</sub> (50 mg) versetzt und bei 8 bar H<sub>2</sub> 12 h kräftig gerührt (Verschwinden aller UV-

aktiven Produkte). Nach Filtrieren durch *Celite* und Eindampfen des Filtrates wurde der Rückstand 24 h i. V. getrocknet, in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) aufgenommen, auf 0° gekühlt, mit  $\text{Me}_3\text{SiBr}$  (934  $\mu\text{l}$ , 7,6 mmol) versetzt und 24 h bei RT. gerührt. Nach Abkühlen auf 0°, Versetzen mit MeOH (20 ml) und Eindampfen der Lsg. wurde der Rückstand chromatographiert ( $\text{SiO}_2$ , i-PrOH/konz.  $\text{NH}_3$ -Lsg./ $\text{H}_2\text{O}$  4:3:1  $\rightarrow$  5:5:3). Die produkthaltigen Fraktionen wurden in  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml) aufgenommen und mit *Amberlite IR-120* ( $\text{H}^+$ -Form) angesäuert (pH ca. 1). Das Gemisch wurde filtriert, mit *Dowex CCR-2* ( $\text{Na}^+$  Form) neutralisiert (pH ca. 7–8) und durch *Celite* filtriert. Lyophilisieren des Filtrates ergab amorphes **3a** (112 mg, 72%).  $R_f$  (i-PrOH/konz.  $\text{NH}_3$ -Lsg./ $\text{H}_2\text{O}$  5:5:3) 0,1. Schmp.  $> 260^\circ$ .  $[\alpha]_D^{25} = +12,3$  ( $c = 0,4 \text{ H}_2\text{O}$ ). IR (KBr): 3440s (br.), 1730w, 1640m, 1560m, 1540w, 1440w, 1385m, 1120s (br.), 1110m, 970w, 800w, 760w, 730w, 710w, 620m.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ): 4,26 (quint.,  $J \approx 9,5$ , H-C(2)); 3,96 (d,  $J = 3,2$ , H-C(4)); 3,81–3,74 (m, H-C(3), H-C(5)); 3,47 (t,  $J(\text{P,H}) = 9,6$ ,  $J = 9,6$ , H-C(1)); 1,90 (dt,  $J(\text{P,H}) = 17,2$ ,  $J \approx 5,2$ , 2 H-C(6)).  $^{13}\text{C-NMR}$  (150,9 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ -entkoppelt): 79,26 (d); 78,95 (d); 78,05 (d); 73,91 (d); 73,71 (d); 33,66 (t, C(6)).  $^{31}\text{P-NMR}$  (162 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ): 19,46 (P-C(6)); 14,05 (P-C(1)); 4,99 (PO-C(2)). FAB-MS: 520,9 (11,  $[M + 1]^+$ ), 498,9 (52,  $[M - \text{Na} + 2]^+$ ), 476,9 (100,  $[M - 2\text{Na} + 3]^+$ ), 454,9 (80,  $[M - 3\text{Na} + 4]^+$ ), 432,9 (33,  $[M - 4\text{Na} + 5]^+$ ), 356,9 (33), 349,0 (41), 327,0 (73), 325,0 (31), 321,1 (45), 319,0 (41), 309,0 (32).

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. A. Abdel-Latif, *Pharmacol. Rev.* **1986**, *38*, 227.
- [2] R. H. Michel, C. J. Kirk, L. M. Jones, C. P. Downes, J. A. Creba, *Philos. Trans., Roy. Soc. London, Ser. B* **1981**, *296*, 123.
- [3] C. P. Downes, M. C. Mussat, *Biochem. J.* **1982**, *203*, 169.
- [4] S. T. Safrany, R. J. H. Wojcikiewicz, J. Strupish, S. R. Nahorski, D. Dubreuil, J. Cleophax, S. D. Gero, B. V. L. Potter, *FEBS Letters* **1991**, *278*, 252.
- [5] P. Westerduin, H. A. M. Willems, C. A. A. van Boeckel, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6915.
- [6] S. L. Bender, R. J. Budhu, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9883.
- [7] V. A. Estevez, G. D. Prestwich, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9885.
- [8] S.-K. Chung, S.-H. Moon, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, *77*.
- [9] R. R. Schmidt, H. Gaden, H. Jatzke, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 327.
- [10] S. Hashimoto, T. Honda, S. Ikegami, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 685.
- [11] R. H. Michell, *Nature* **1986**, *319*, 176.
- [12] B. V. L. Potter, *Nat. Prod. Rep.* **1990**, *7*, 1.
- [13] P. W. Majerus, T. M. Connolly, H. Deckmyn, T. S. Ross, T. E. Bross, H. Ishii, V. S. Bansal, D. B. Wilson, *Science* **1986**, *234*, 1519.
- [14] B. S. Griffin, A. Burger, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2336.
- [15] S. Inokawa, T. Tsuchiya, H. Yoshida, T. Ogata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 3224.
- [16] P. Le Marechal, C. Froussios, M. Level, R. Azerad, *Carbohydr. Res.* **1981**, *94*, 1.
- [17] G. M. Blackburn, *Chem. Ind. (London)* **1981**, 134.
- [18] P. C. Crofts, G. M. Kosolapoff, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 5738.
- [19] F. W. Bennett, H. J. Emel us, R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.* **1954**, 3598.
- [20] S. R. Nahorski, B. V. L. Potter, *Trends Pharmacol. Sci.* **1989**, *10*, 139.
- [21] A. Vasella, *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 507.
- [22] K. Briner, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1341.
- [23] A. Dessinges, A. Vasella, *Carbohydr. Res.* **1988**, *174*, 47.
- [24] R. Meuwly, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 25.
- [25] K. Wallimann, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 1359.
- [26] M. M. Vaghefi, R. J. Bernacki, N. K. Dalley, B. E. Wilson, R. K. Robins, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1383.
- [27] R. Engel, *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 349.
- [28] G. Baudin, Dissertation, Universit t Zürich, 1991.
- [29] M. A. Polokoff, G. H. Bencen, J. P. Vacca, S. J. deSolms, S. D. Young, J. R. Huff, *J. Biol. Chem.* **1988**, *11922*.
- [30] S. V. Ley, M. Parra, A. J. Redgrave, F. Stermfeld, A. Vidal, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3557.
- [31] R. L. Whistler, C.-C. Wang, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 4455.
- [32] H. Yamamoto, T. Hanaya, S. Inokawa, K. Seo, M.-A. Armour, T. T. Nakashima, *Carbohydr. Res.* **1983**, *114*, 83.
- [33] M. F. Wang, M. M. L. Crilley, B. T. Golding, T. McNally, D. H. Robinson, A. Tinker, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 667.

- [34] a) R. L. Halcomb, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6661; b) W. Adam, Y.-Y. Chan, D. Cremer, J. Gauss, D. Scheutzwow, M. Schindler, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2800; c) W. Adam, J. Bialas, L. Hadjiarapoglou, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2377.
- [35] R. Bisaz, Dissertation, ETH-Zürich No. 5500, 1975.
- [36] T. Gracza, A. Vasella, unpublished results.
- [37] A. J. Ratcliffe, B. Fraser-Reid, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 747; *ibid.* **1989**, 1805.
- [38] P. W. Austin, F. E. Hardy, J. G. Buchanan, J. Baddiley, *J. Chem. Soc.* **1965**, 1419.
- [39] H. Paulsen, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 184.
- [40] D. W. White, R. D. Bertrand, G. K. McEwen, J. G. Verkade, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7125.
- [41] L. Maier, U.S. Patent 4 351 779, 1982; (CA: 98, 16848s).
- [42] J. Thiem, B. Meyer, H. Paulsen, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 3325.
- [43] A. Łopusinski, B. Bernet, A. Linden, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 94.
- [44] L. D. Quin, in 'Phosphorus-31 NMR Spectroscopy in Stereochemical Analysis. Organic Compounds and Metal Complexes', Eds. J. G. Verkade and L. D. Quin, VCH Publishers, Deerfield Beach, 1987, pp. 391–424.
- [45] B. Bernet, Dissertation, ETH-Zürich No. 6416, 1979.
- [46] J. P. Clayton, R. S. Oliver, N. H. Rogers, T. J. King, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 838.
- [47] J. G. Buchanan, M. E. Chacón-Fuertes, A. R. Edgar, S. J. Moorhouse, D. I. Rawson, R. H. Wightman, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1793.
- [48] A. Lipták, P. Fügedi, J. Kerekgyártó, P. Nanasi, *Carbohydr. Res.* **1983**, *113*, 125.
- [49] G. Catelani, F. Colonna, A. Marra, *Carbohydr. Res.* **1988**, *182*, 297; P. L. Barili, G. Berti, G. Catelani, F. Colonna, A. Marra, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2307.
- [50] B. Bernet, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2411.
- [51] S. Hanessian, M. M. Ponpipom, P. Lavellée, *Carbohydr. Res.* **1972**, *24*, 45.
- [52] A. B. Foster, W. G. Overend, M. Stacey, *J. Chem. Soc.* **1951**, 980.
- [53] A. Michaelis, R. Kaehne, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 1048.
- [54] C. E. McKenna, J. Schmidhauser, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 739.
- [55] C. E. McKenna, M. T. Higa, N. H. Cheung, M.-C. McKenna, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 155.
- [56] R. Meuwly, Dissertation, Universität Zürich, 1986.
- [57] L. Czollner, J. Kuszmarn, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 1338.
- [58] S. Koto, N. Morishima, Y. Miyata, S. Zen, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 2639.