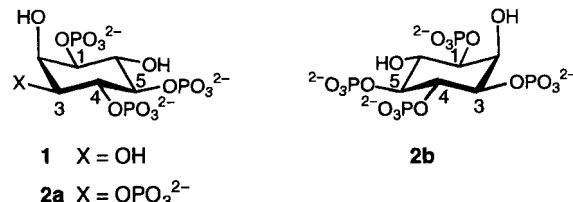


- [2] a) J. F. Larrow, S. E. Schaus, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7420–7421; b) M. Shibasaki, H. Sasai, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 523–530.
- [3] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.
- [4] a) A. W. Hofmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 2725; b) E. S. Wallis, J. F. Lane, *Org. React.* **1967**, *3*, 267–306.
- [5] a) *N*-Bromacetamid ist käuflich (z. B. bei Lancaster), sollte jedoch vor Gebrauch umkristallisiert werden ( $\text{CHCl}_3/\text{Hexan}$ , 1:1). Wir empfehlen die Herstellung nach einer bekannten Vorschrift: E. P. Oliveto, C. Gerold, *Organic Syntheses Collective Volume IV*, Wiley, New York, **1968**, S. 104–105. Die Reinheit dieses Oxidationsmittels wurde durch Säure-Base-Titration überprüft: C. Bachand, H. Driguez, J. M. Paton, D. Touchard, J. Lessard, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3136–3138; b) S. C. Virgil in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 1 (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, New York, **1995**, S. 691.
- [6] Da das Verhältnis Base/Oxidationsmittel 1:1 nicht übersteigen sollte, wurde die Menge an Hydroxid aus der anfänglichen Oxidation von  $\text{K}_2[\text{OsO}_4(\text{OH})_4]$  zu  $\text{Os}^{\text{VIII}}$  berücksichtigt (es werden 2 Äquiv. Base freigesetzt).
- [7] Die Verwendung von Zimtsäureisopropylester anstatt des Methylesters empfiehlt sich aufgrund höherer Hydrolysestabilität und Regioselektivität unter unseren Reaktionsbedingungen. Wie bei den Verbindungen **1** und **2**, welche im Reaktionsmedium gut löslich sind, könnte ein Wassergehalt von über 50% (v/v) zu leicht verbesserten Regioselektivitäten führen.
- [8] H. Becker, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 447–449; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 448–451; Berichtigung: In dieser Arbeit muß unter „Experimentelles“ ergänzt werden: Die asymmetrischen Dihydroxylierungen der unter den Einträgen 1 bis 8 und 16 in Tabelle 1 und 2 aufgeführten Olefine wurden in gepufferten Lösungen durchgeführt. Die Reaktionen wurden wie beschrieben durchgeführt, jedoch wurde zu Beginn der jeweiligen Reaktion  $\text{NaHCO}_3$  (252 mg, 3 mmol) zugesetzt. Synthese der Liganden  $(\text{DHQD})_2\text{AQN}$  und  $(\text{DHQ})_2\text{AQN}$ : Das Dihydrochinidin bzw. das Dihydrochinon wurden vor ihrer Verwendung im Vakuum über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet.  $(\text{DHQ})_2\text{AQN}$  ist wie auch  $(\text{DHQD})_2\text{AQN}$  käuflich (Aldrich); über eine verbesserte Synthese wird an anderer Stelle berichtet werden.
- [9] K. L. Reddy, G. Li, K. B. Sharpless, unveröffentlicht. Vgl. auch Lit. [1d].
- [10] Erste Ergebnisse mit anderen Substraten deuten auf eine Umkehr der Regiochemie hin, wenn statt der Phthalazin- die Anthrachinoliganden verwendet werden.
- [11] Bislang ist nur über wenige Ausnahmen zu unserer mnemotechnischen Hilfe berichtet worden: a) K. J. Hale, S. Manaviazar, S. A. Beak, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 425–428; b) D. J. Krysan, *ibid.* **1996**, *37*, 1375–1376; c) D. L. Boger, J. A. McKie, T. Nishi, T. Ogiku, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2301–2302; d) P. Salvadori, S. Superchi, F. Minutolo, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4190–4191; e) K. P. M. Vanhessche, K. B. Sharpless, *ibid.* **1996**, *61*, 7987–7979.
- [12] Die Ausbeute könnte durch Optimierung der Produktisolierung weiter gesteigert werden (5–10%). Dieser neue Amid-AA-Weg ist unseren früheren AA- oder AD-Varianten überlegen: a) Lit. [1b]; b) Z.-M. Wang, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5104–5105.
- [13] Die Tatsache, daß weniger Ligand als Osmium verwendet werden kann, verdeutlicht einmal mehr den großen Vorzug einer ligandenbeschleunigten Katalysereaktion (LAC, ligand accelerated catalysis). Siehe hierzu: D. J. Berrisford, C. Bolm, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1159–1171; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1059–1070.
- [14] a) H. Honig, P. Senfer-Wasserthal, H. Weber, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3841–3850; b) I. Ojima, I. Habus, M. Zhao, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1681–1683.
- [15] a) G. G. Lyle, W. Lacroix, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 900–901; b) K. Saigo, S. Ogawa, S. Kikuchi, A. Kasahara, H. Nohira, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 1568–1573.
- [16] Y. Lu, Ch. Miet, N. Kunesch, J. E. Poisson, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 893–902.
- [17] T. Izumi, K. Fukaya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 1216–1221.
- [18] Ausgehend von (*R*)-2-Phenylglycinol (Aldrich) hergestellt.

## Einfache Synthese der Enantiomere von *myo*-Inosit-1,3,4,5-tetrakisphosphat durch direkte chirale Desymmetrisierung von *myo*-Inositorthoformiat<sup>\*\*</sup>

Andrew M. Riley, Mary F. Mahon und Barry V. L. Potter\*

D-*myo*-Inosit-1,4,5-trisphosphat ( $\text{Ins}(1,4,5)\text{P}_3$ ) **1** ist ein intrazellulärer sekundärer Botenstoff, der die Freisetzung von  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen aus nichtmitochondrialen Speichern bewirkt.<sup>[1]</sup> In Säugetierzellen wird  $\text{Ins}(1,4,5)\text{P}_3$  an der Position 3 des Inosistrings von einer hochspezifischen cytosolischen 3-Kinase zu D-*myo*-Inosit-1,3,4,5-tetrakisphosphat (D- $\text{Ins}(1,3,4,5)\text{P}_4$ ) **2a** phosphoryliert.



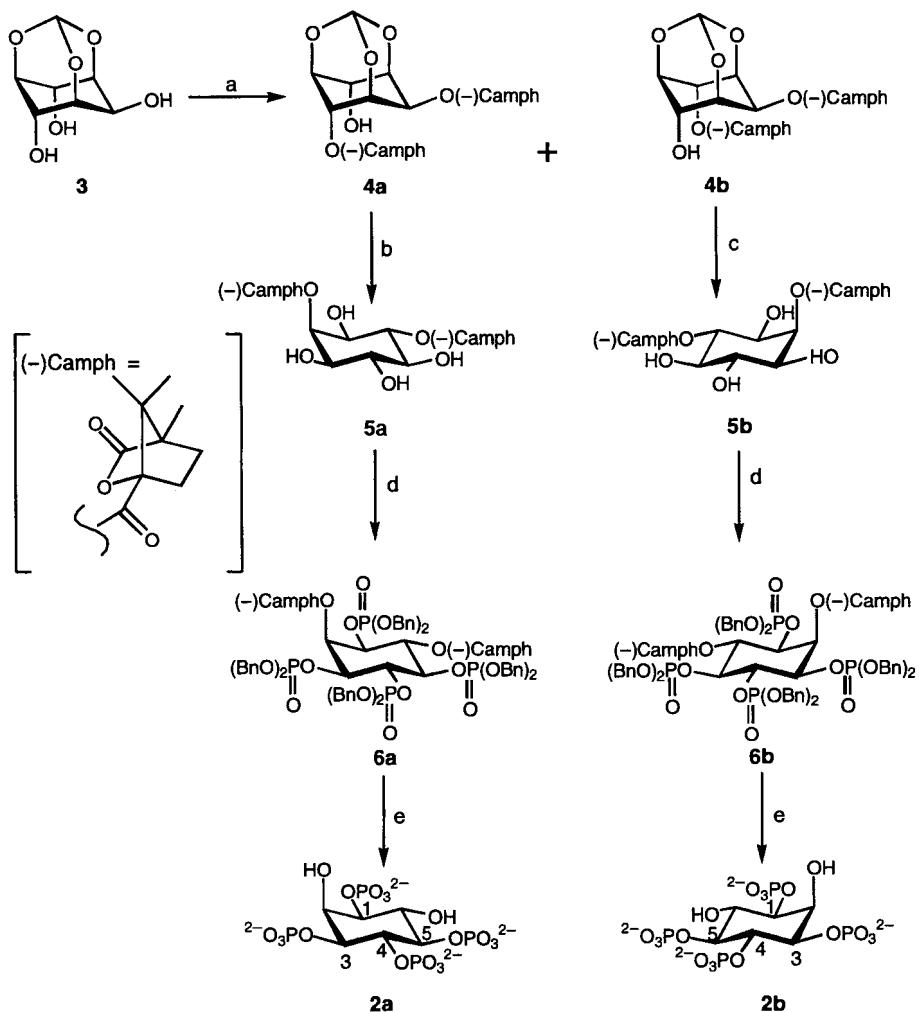
Zwar wurden in zahlreichen Geweben Bindungsstellen für  $\text{Ins}(1,3,4,5)\text{P}_4$  festgestellt,<sup>[2]</sup> doch ist dessen zelluläre Bedeutung noch unbekannt. Von großem Interesse war daher die Identifizierung des aus Blutplättchen isolierten  $\text{Ins}(1,3,4,5)\text{P}_4$ -Bindungsproteins GAP1<sup>IP4BP</sup>, das zu den GTPase-aktivierenden Proteinen (GAP) gehört.<sup>[3]</sup> Wegen der hohen Affinität dieses Proteins für  $\text{Ins}(1,3,4,5)\text{P}_4$  und dessen extremer Spezifität für die 1,3,4,5-Konfiguration der Phosphatgruppen<sup>[4]</sup> handelt es sich vermutlich um einen  $\text{Ins}(1,3,4,5)\text{P}_4$ -Rezeptor. Erst kürzlich wurde berichtet, daß die Wechselwirkung von  $\text{Ins}(1,3,4,5)\text{P}_4$  mit der Pleckstrin-Homologie(PH)-Domäne der Bruton-Tyrosin-Kinase (Btk) an der Aktivierung und Entwicklung von B-Zellen beteiligt sein könnte.<sup>[5]</sup> Mutationen der Btk-PH-Domäne, die zur menschlichen X-Chromosom-verknüpften  $\gamma$ -Globulinämie (XLA) führen, haben eine dramatische Verringerung der  $\text{Ins}(1,3,4,5)\text{P}_4$ -Bindungsaktivität zur Folge.

Wegen des wachsenden Interesses an  $\text{Ins}(1,3,4,5)\text{P}_4$  ist ein schneller und effizienter Zugang zu reinen Syntheseprodukten erforderlich.<sup>[6]</sup> Mehrere Synthesen von D- $\text{Ins}(1,3,4,5)\text{P}_4$  sind in den letzten Jahren publiziert worden;<sup>[7]</sup> die meisten umfassen allerdings viele Stufen, andere erfordern den Einsatz von Enzymen. Darüber hinaus wird das nicht natürlich vorkommende Enantiomer L- $\text{Ins}(1,3,4,5)\text{P}_4$  **2b** (alternativer Name D- $\text{Ins}(1,3,5,6)\text{P}_4$ ), für das bislang nur eine Synthese beschrieben ist,<sup>[7a]</sup> in zunehmendem Maße als biologisches Hilfsmittel für Studien an D- $\text{Ins}(1,3,4,5)\text{P}_4$  benötigt.<sup>[4a, 8]</sup> Wir stellen hier einen schnellen und effizienten Syntheseweg zu beiden Enantiomeren von  $\text{Ins}(1,3,4,5)\text{P}_4$  vor, der auf der Desymmetrisierung von *myo*-Inositorthoformiat **3** beruht (Schema 1).<sup>[9]</sup>

[\*] Prof. Dr. B. V. L. Potter, Dr. A. M. Riley  
School of Pharmacy and Pharmacology  
University of Bath  
Claverton Down, Bath, BA2 7AY (Großbritannien)  
Telefax: Int. +1225/826-114  
E-mail: B.V.L.Potter@bath.ac.uk

Dr. M. F. Mahon  
School of Chemistry  
University of Bath  
Bath, BA2 7AY (Großbritannien)

[\*\*] Wir danken dem Wellcome Trust für die Unterstützung (045491) und Dr. P. J. Cullen, Department of Biochemistry, University of Bristol (Großbritannien), für die vorläufige biologische Abschätzung der Wirkung von **2a** mit dem gereinigten Protein GAP1<sup>IP4BP</sup>.



Schema 1. Synthese von **2a** und **b** aus *myo*-Inositorthoformat **3**. a) (1S)-(-)-Camphorsäurechlorid (2.0 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, DMAP, 0 °C bis RT; b) 1 M HCl/MeOH 1/10, Rückfluß, 6 h, 88%; c) CF<sub>3</sub>COOH/H<sub>2</sub>O 4/1, RT, 40 h, 85%; d) 1. (BnO)<sub>2</sub>PNIPr<sub>2</sub>, 1*H*-Tetrazol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 2. *m*-CPBA, 78–86%; e) 1. H<sub>2</sub>, 1 atm, Pd/C, MeOH/H<sub>2</sub>O 19/1, RT; 2. konzentrierte Ammoniaklösung, 60 °C, quantitative Umsetzung.

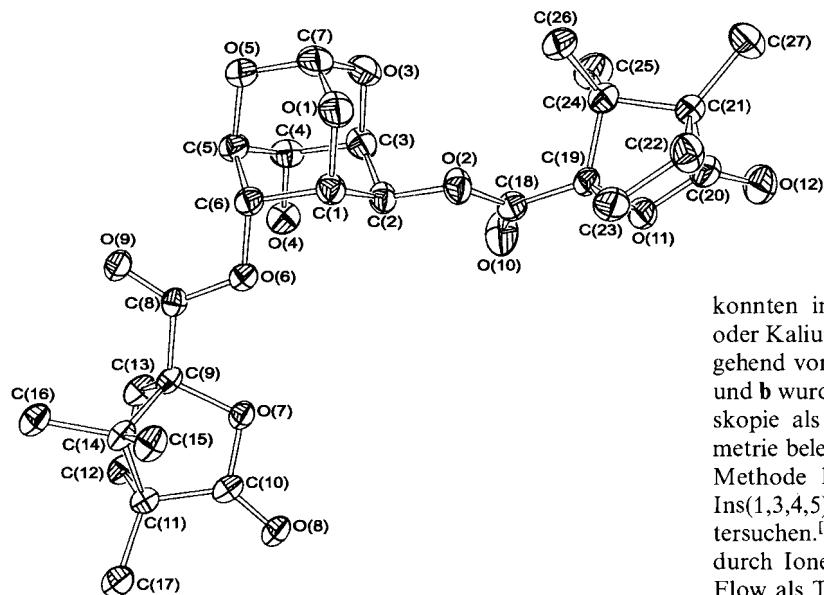


Abb 1. ORTEX-Plot [13] von **4a** mit der Atomnumerierung aus Schema 1 (Schwungellipsoide für 30 % Aufenthaltswahrscheinlichkeit).

Die Reaktion von symmetrischem **3** mit 2.0 Äquiv. (1S)-(-)-Camphorsäurechlorid lieferte die diastereomeren Biscamphanatester **4a** und **b** (Schema 1), die durch Flash-Chromatographie getrennt und als reine Kristalle isoliert werden konnten. Beim weniger polaren Diastereomer handelte es sich gemäß Einkristall-Röntgenstrukturanalyse<sup>[10]</sup> um 1D-2,6-Di-O-[(-)-*o*-camphanoyl]-*myo*-inositorthoformiat **4a** (Abb. 1). Das Diastereomer **4a** ist daher eine Vorstufe von D-Ins(1,3,4,5)P<sub>4</sub> **2a**, während **4b** zu L-Ins(1,3,4,5)P<sub>4</sub> **2b** führt. Die Reaktionsbedingungen wurden so optimiert, daß nur geringe Mengen des nichtgewünschten 2-Monocamphanats und der 2,4,6-Triscamphanate gebildet wurden (siehe *Experimentelles*). Interessanterweise trat unter diesen Bedingungen eine bemerkenswerte Diastereoselektivität auf, wobei **4a** nach Säulenchromatographie in 60% Ausbeute, das polarere Produkt **4b** dagegen in ca. 20% Ausbeute isoliert wurde (Tabelle 1), während keines der möglichen Nebenprodukte (4,6-Biscamphanate) nachgewiesen werden konnte.

Saure Hydrolyse von **4a** und **b** lieferte die Tetraole **5a** bzw. **b**, die als Hydrate kristallisierten, so daß die Verbindungen vor dem nächsten Reaktionsschritt im Vakuum bei 60 °C getrocknet werden mußten. Nach Phosphitylierung mit Bis(benzylxy)-*N,N*-diisopropylaminophosphan/1*H*-Tetrazol und anschließender Oxidation der Phosphite mit *m*-CPBA wurden die vollständig geschützten Tetrakisphosphate **6a** bzw. **b** erhalten.

Ebenso wie bei den vorangehenden Reaktionsschritten waren die jeweiligen Verbindungen nicht mit anderen Diastereomeren verunreinigt, wie <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch aus den Camphanat-Methyl-Signalen geschlossen wurde. Die Benzylschutzgruppen der Phosphate wurden durch Hydrogenolyse entfernt und die Camphanatester in konzentrierter Ammoniaklösung bei 60 °C gespalten, ohne daß eine Wanderung der Phosphatgruppen stattfand.<sup>[11]</sup> Die Tetrakisphosphate **2a** und **b**

konnten im Gramm-Maßstab als Cyclohexylammonium-<sup>[7a]</sup> oder Kaliumsalze<sup>[7d]</sup> in Gesamtausbeuten von 60 bis 70% (ausgehend von **4a** bzw. **b**) isoliert werden. Die Strukturen von **2a** und **b** wurden sowohl durch <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C- und <sup>31</sup>P-NMR-Spektroskopie als auch durch hochauflösende FAB-Massenspektrometrie belegt. Wir haben kürzlich größere Mengen nach dieser Methode hergestellt, um die Säure-Base-Eigenschaften von Ins(1,3,4,5)P<sub>4</sub> durch <sup>31</sup>P-NMR-Titrations-Experimente zu untersuchen.<sup>[12]</sup> Alternativ könnten die reinen Tetrakisphosphate durch Ionenaustauschchromatographie an Q-Sepharose-Fast-Flow als Triethylammoniumsalze erhalten werden. Die Wechselwirkungen von **2a** mit GAP1<sup>IP4BP</sup> waren ähnlich denen von Ins(1,3,4,5)P<sub>4</sub> biologischen Ursprungs.

Tabelle 1. Ausgewählte physikalische und spektroskopische Daten von **4a, b** und **2a, b**.

**4a:**  $R_f$  0.32 (Dichlormethan/Ethylacetat 3/1);  $[\alpha]_D^{20} = -15.5$  ( $c = 1$  in Chloroform),  $[\alpha]_D^{20} = -20.5$  ( $c = 1$  in DMF). Kristallisation aus Ethylacetat/Hexan, Schmp. > 235 °C; C,H-Analyse ber. für  $C_{27}H_{34}O_{12}$  (550.56): C 58.90, H 6.22; gef. C 58.7, H 6.23;  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , TMS):  $\delta = 1.00, 1.03, 1.09, 1.10, 1.12, 1.14$  (6s, 18H, camph-CH<sub>3</sub>), 1.65–1.75 (m, 2H, camph-CH<sub>2</sub>), 1.92–2.03 (m, 2H, camph-CH<sub>2</sub>), 2.06–2.18 (m, 2H, camph-CH<sub>2</sub>), 2.41–2.56 (m, 2H, camph-CH<sub>2</sub>), 3.29 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H, D<sub>2</sub>O-Austausch, 4-OH), 4.36 (ddd, tritt als dq auf,  $J = ca.$  4, 2, 2 Hz, 1H, C-3-H), 4.43 (ddd, tritt als dq auf,  $J = ca.$  4, 2, 2 Hz, 1H, C-1-H), 4.55 (ddd, tritt als tt auf,  $J = ca.$  4, 4, 2, 2 Hz, 1H, C-5-H), 4.65–4.70 (br.m, 1H, C-4-H), 5.30 (ddd, tritt als teilweise aufgelöstes dt auf,  $J = ca.$  2, 2, 1 Hz, 1H, C-2-H), 5.54 (d,  $J = 0.98$  Hz, 1H, O<sub>3</sub>CH), 5.63 (ddd, tritt als dt auf,  $J = ca.$  4, 4, 1.5 Hz, 1H, C-6-H); Positiv-Ionen-FAB-MS:  $m/z$  (%): 1101 (100) [2M+H]<sup>+</sup>, 551 (80) [M+H]<sup>+</sup>

**4b:**  $R_f$  0.23 (Dichlormethan/Ethylacetat 3/1);  $[\alpha]_D^{25} = +7.5$  ( $c = 1$  in DMF). Kristallisation aus DMF/Wasser oder aus 2-Propanol, Schmp. > 270 °C (Zersetzung); C,H-Analyse ber. für  $C_{27}H_{34}O_{12}$  (550.56): C 58.90, H 6.22; gef. C 58.6, H 6.31;  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $[D_2]DMF$ , TMS):  $\delta = 0.95, 0.96, 1.06, 1.08, 1.16, 1.17$  (6s, 18H, camph-CH<sub>3</sub>), 1.57–1.67 (m, 2H, camph-CH<sub>2</sub>), 1.91–1.98 (m, 1H, camph-CH<sub>2</sub>), 2.01–2.15 (m, 3H, camph-CH<sub>2</sub>), 2.52–2.60 (m, 2H, camph-CH<sub>2</sub>), 4.32–4.37 (m, 1H, C-1-H), 4.51–4.55 (m, 1H, C-5-H), 4.56–4.61 (m, 2H, C-3-H und C-6-H), 5.47–5.51 (m, 1H, C-2-H), 5.55–5.60 (m, 1H, C-4-H), 5.74 (d,  $J = 0.91$  Hz, 1H, O<sub>3</sub>CH), 6.21 (d, 1H,  $J = 3.36$  Hz, D<sub>2</sub>O-Austausch, C-6-OH); Positiv-Ionen-FAB-MS:  $m/z$  (%): 1101 (55) [2M+H]<sup>+</sup>, 551 (100) [M+H]<sup>+</sup>

Drehwerte der Cyclohexylammoniumsalze. **2a:**  $[\alpha]_D^{22} = -2.5$  ( $c = 2$  in Wasser), Lit. [7a];  $[\alpha]_D^{25} = -2.5$  ( $c = 1$  in Wasser); **2b:**  $[\alpha]_D^{22} = 2.5$  ( $c = 2$  in Wasser), Lit. [7a];  $[\alpha]_D^{25} = 2.6$  ( $c = 1$  in Wasser). Alle NMR-Daten stimmten mit veröffentlichten Werten überein [7a, d].

Mit der beschriebenen Synthese sind D- und L-Ins(1,3,4,5)P<sub>4</sub> rasch aus leicht verfügbaren Ausgangssubstanzen zugänglich, wobei Camphanatester sowohl als Desymmetrisierungsreagenzien als auch als Schutzgruppen verwendet wurden. Diese Strategie sollte auch in anderen Bereichen der Inositphosphat-Forschung angewendet werden können. D-Ins(1,3,4,5)P<sub>4</sub> ist in so guten Ausbeuten erhältlich, daß kristallographische und NMRspektroskopische Untersuchungen seiner Wechselwirkungen mit Ins(1,3,4,5)P<sub>4</sub>-Bindungsproteinen durchgeführt werden können, deren Zahl ständig zunimmt.

### Experimentelles

**4a und b:** Zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension von *myo*-Inosithorthoformiat 3 (2.00 g, 10.5 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (40 mL) wurde unter Röhren Triethylamin (3.3 mL, 23.7 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (80 mg) in katalytischer Menge gegeben. Unter Stickstoff wurde bei 0 °C eine Lösung von (1S)(-)-Camphansäurechlorid (4.55 g, 21.0 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (10 mL) hinzugeropft. Das Kühlbad wurde nach 30 min entfernt; es wurde noch 30 min gerührt, wobei nahezu kein Rückstand auftrat. Gemäß Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan/Ethylacetat 3/1) lagen zwei Hauptprodukte vor ( $R_f$  0.32 und 0.23). Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie (Dichlormethan/Ethylacetat 4/1) gereinigt, wobei zuerst **4a** (3.46 g, 6.28 mmol, 60% Ausbeute) und anschließend **4b** (1.35 g, 2.45 mmol, 23% Ausbeute) eluiert wurde.

**2a und b:** Eine Lösung von **6a** bzw. **b** in Methanol/Wasser (19/1) wurde nach Zusatz von 10% Pd/C 14 h kräftig unter Wasserstoff bei Raumtemperatur (RT) gerührt. Der Katalysator wurde abfiltriert. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum wurde der Rückstand in konzentrierter Ammoniaklösung aufgenommen und die Lösung 6 h bei 60 °C in einer zugeschmolzenen Pyrex-Autoklavenflasche gerührt. Die Lösung wurde auf RT abgekühlt und anschließend im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in desionisiertem Wasser aufgenommen und Camphansäureamid zunächst mit Dichlormethan (3 ×), dann mit Ether ausgeschüttelt. Das Produkt wurde durch Ionenaustauschchromatographie (Q-Sepharose Fast-Flow) gereinigt mit Triethylammoniumdicarbonatpuffer (pH = 8, Gradient von 0–1 M) als Eluens; das reine Triethylammoniumsalz von **2a** bzw. **b** eluierte bei einer Pufferkonzentration von 730–850 mM. Bei der Herstellung größerer Mengen ergab die Umsetzung mit Dowex-50-H<sup>+</sup>-Harz Lösungen der freien Säure von **2a** bzw. **b**; diese wurde mit Dichlormethan und Ether gewaschen und entweder in das Cyclohexylammonium-[7a] oder Kaliumsalz [7d] überführt (quantitativ aus **6a** bzw. **b**).

Eingegangen am 31. Januar 1997 [Z10061]

**Stichworte:** Chiralität · Inosithosphate · Schutzgruppen · Sekundäre Botenstoffe · Signalübertragung

- [1] a) M. J. Berridge, *Nature (London)* **1993**, *361*, 315–325; b) *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1995**, *766*, 31–43; c) für einen neueren Übersichtsartikel über die Chemie Inositol-vermittelter Signalübertragung siehe: B. V. L. Potter, D. Lampe, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2085–2125; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1933–1972.
- [2] R. F. Irvine, P. J. Cullen, *Curr. Biol.* **1993**, *3*, 540–543.
- [3] P. J. Cullen, J. J. Hsuan, O. Truong, A. J. Letcher, T. R. Jackson, A. P. Dawson, R. F. Irvine, *Nature (London)* **1995**, *376*, 527–530.
- [4] a) P. J. Cullen, A. P. Dawson, R. F. Irvine, *Biochem. J.* **1995**, *305*, 139–143; b) P. J. Cullen, S.-K. Chung, Y.-T. Chang, A. P. Dawson, R. F. Irvine, *FEBS Lett.* **1995**, *358*, 240–242.
- [5] M. Fukuda, T. Kojima, H. Kabayama, K. Mikoshiba, *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 30303–30306.
- [6] Es gibt Hinweise darauf, daß einige kommerziell erhältliche Proben von D-Ins(1,3,4,5)P<sub>4</sub> mit geringen Mengen D-Ins(1,4,5)P<sub>3</sub> verunreinigt sind, siehe: D. J. Gawler, B. V. L. Potter, S. R. Nahorski, *Biochem. J.* **1990**, *272*, 519–524.
- [7] a) G. Baudin, B. I. Glänzer, K. S. Swaminathan, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1367–1378; b) C. E. Dreef, R. J. Tuinman, C. J. J. Elie, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1988**, *107*, 395–397; c) Y. Watanabe, T. Fujimoto, T. Shinohara, S. Ozaki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 428–429; d) D.-M. Gou, Y.-C. Liu, C.-S. Chen, *Carbohydr. Res.* **1992**, *234*, 51–64; e) J. R. Falck, A. Abdali, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 717–720.
- [8] a) R. A. Wilcox, R. A. J. Challiss, G. Baudin, A. Vasella, B. V. L. Potter, S. R. Nahorski, *Biochem. J.* **1993**, *294*, 191–194; b) J. W. Loomis-Husselbee, P. J. Cullen, U. E. Dreikhausen, R. F. Irvine, A. P. Dawson, *ibid.* **1996**, *314*, 811–816.
- [9] H. W. Lee, Y. Kishi, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4402–4404.
- [10] Kristallstrukturanalyse von **4a**: Geeignete Kristalle wurden durch langsame Kristallisation aus 2-Propanol erhalten. Ungefähr Kristallabmessungen 0.3 × 0.3 × 0.3 mm,  $C_{27}H_{34}O_{12}$ ,  $M_r = 550.54$ , monoklin,  $a = 6.755(1)$ ,  $b = 31.139(2)$ ,  $c = 7.035(1)$  Å,  $\beta = 117.80(1)$  °,  $V = 1309.0(3)$  Å<sup>3</sup>, Raumgruppe  $P2_1$ ,  $Z = 2$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.397$  g cm<sup>-3</sup>,  $\mu(\text{Mo}_K) = 0.110$  mm<sup>-1</sup>,  $F(000) = 584$ . Die kristallographischen Untersuchungen wurden bei 293(2) K mit einem automatischen CAD4-Vierkreisdiffraktometer im Bereich  $2.61 < \theta < 21.93$  ° durchgeführt. An den Daten (1795 Reflexe) wurde eine Lorentz- und Polarisations-, aber keine Absorptionskorrektur vorgenommen. Bei der letzten Durchführung der Kleinstfehlerquadrat-Methode wurden alle Atome als anisotrop angenommen. Wasserstoffatome wurden – wo nötig – an berechneten Positionen einbezogen; H1A wurde dagegen bei der vorletzten Fourier-Transformation lokalisiert und bei einem Abstand von 0.96 Å von O4 verfeinert. Gemäß der Untersuchung der supramolekularen Struktur liegen Wasserstoffbrückenbindungen vor; Strukturlösung mit SHELLX86, Verfeinerung mit SHELLX93;  $R_1 = 0.0318$ ,  $wR_2 = 0.0755$  (basiert auf 1326 Reflexen mit  $F_0 > 4\sigma F_0$ ).  $GOF = 1.029$ ; max./min. Restelektronendichte 0.185/–0.175 eÅ<sup>-3</sup>; die asymmetrische Einheit (Abb. 1) sowie die in Schema 1 verwendete Atomnummerierung wurden mit ORTEX erstellt. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur(en) wurden als „supplementary publication no. CCDC-100275“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Telefax: Int. +1223/336-033; E-mail: deposit@chemcrys.cam.ac.uk).
- [11] Bei einer früheren Strategie (Phosphorylierung mit Bis(cyanethoxy)-N,N-diisopropylaminophosphoran/1*H*-Tetrazol, Oxidation und anschließendes Entschützen mit wässriger Ammoniaklösung in einem Schritt) fand die Wanderung der Phosphatgruppen zu einem geringen, aber merklichen Teil statt.
- [12] P. Guédat, E. Kremp, A. M. Riley, B. V. L. Potter, G. Schlewer, B. Spiess, *Chem. Commun.* **1997**, 625–626.
- [13] P. McArdle, *J. Appl. Crystallogr.* **1994**, *27*, 438.