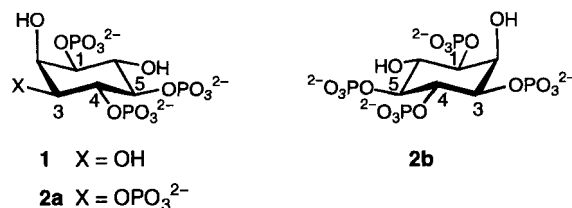


- [2] a) J. F. Larrow, S. E. Schaus, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7420–7421; b) M. Shibasaki, H. Sasai, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 523–530.
- [3] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.
- [4] a) A. W. Hofmann, *Ber. Dtsch. 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 $\text{K}_2[\text{OsO}_2(\text{OH})_4]$ zu Os^{VIII} berücksichtigt (es werden 2 Äquiv. Base freigesetzt).
- [7] Die Verwendung von Zimtsäureisopropylester anstatt des Methyls esters 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 verbesserter Regioselektivität 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 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 P_2O_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 Anthrachinonliganden verwendet werden.
- [11] Bislang ist nur über wenige Ausnahmen zu unserer mnemotechnischen Hilfe berichtet worden: a) K. J. Hale, S. Manaviyar, 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**

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 Ca^{2+} -Ionen aus nichtmitochondrialen Speichern bewirkt.^[1] In Säugerzellen wird $\text{Ins}(1,4,5)\text{P}_3$ an der Position 3 des Inositrings 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.

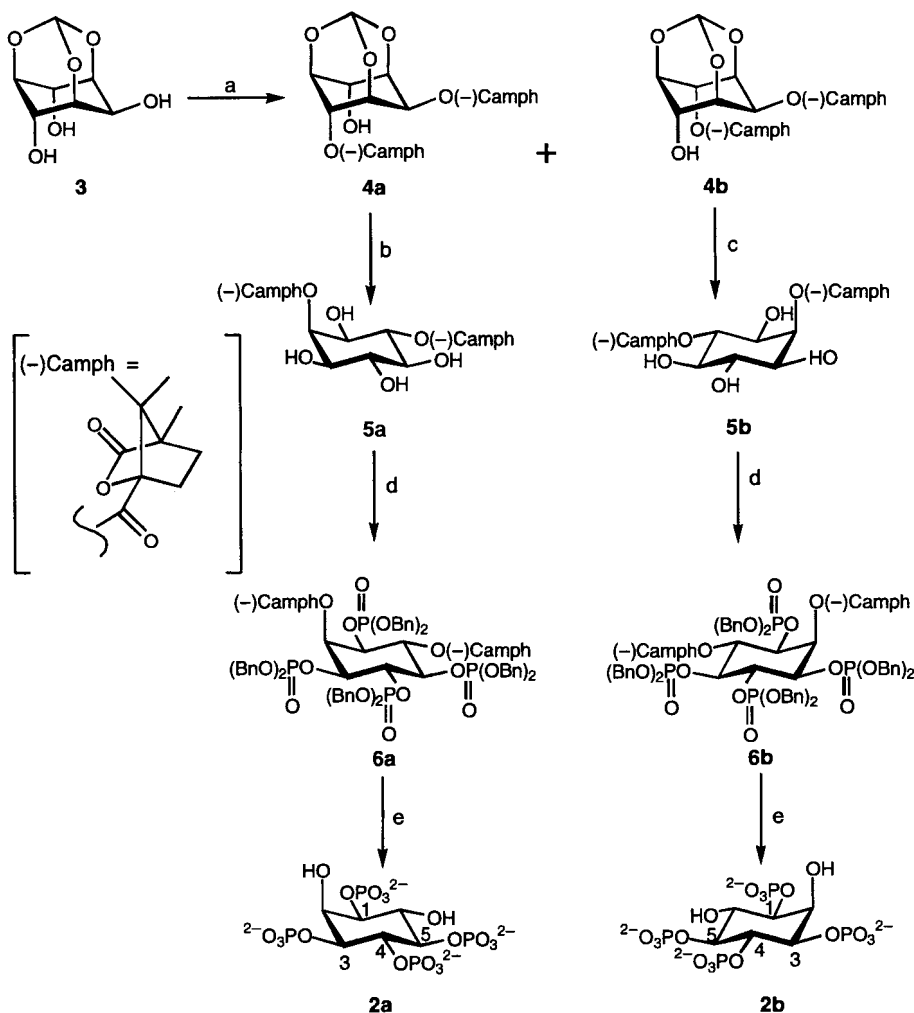


Zwar wurden in zahlreichen Geweben Bindungsstellen für $\text{Ins}(1,3,4,5)\text{P}_4$ festgestellt,^[2] doch ist dessen zelluläre Bedeutung noch unbekannt. Von großem Interesse war daher die Identifizierung des aus Blutplättchen isolierten $\text{Ins}(1,3,4,5)\text{P}_4$ -Bindungsproteins $\text{GAP1}^{\text{IP4BP}}$, das zu den GTPase-aktivierenden Proteinen (GAP) gehört.^[3] 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^[4] 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.^[5] Mutationen der Btk-PH-Domäne, die zur menschlichen X-Chromosom-verknüpften γ -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.^[6] Mehrere Synthesen von D- $\text{Ins}(1,3,4,5)\text{P}_4$ sind in den letzten Jahren publiziert worden;^[7] 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,^[7a] in zunehmendem Maße als biologisches Hilfsmittel für Studien an D- $\text{Ins}(1,3,4,5)\text{P}_4$ benötigt.^[4a, 8] 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).^[9]

[*] 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 $\text{GAP1}^{\text{IP4BP}}$.



Schema 1. Synthese von **2a** und **b** aus *myo*-Inositolthioformiat **3**. a) (1*S*)-(-)-Camphan-säurechlorid (2.0 Äquiv.), CH_2Cl_2 , Et_3N , DMAP, 0°C bis RT; b) 1 M HCl/MeOH 1/10, Rückfluß, 6 h, 88%; c) $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{H}_2\text{O}$ 4/1, RT, 40 h, 85%; d) 1. $(\text{BnO})_2\text{PNIPr}_2$, 1*H*-Tetrazol, CH_2Cl_2 ; 2. *m*-CPBA, 78–86%; e) 1. H_2 , 1 atm, Pd/C, $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 19/1, RT; 2. konzentrierte Ammoniaklösung, 60°C , quantitative Umsetzung.

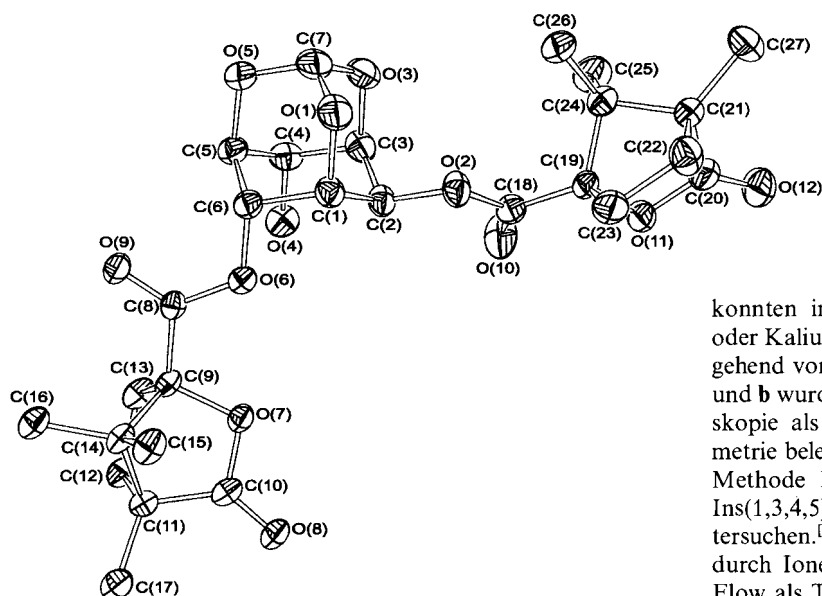


Abb 1. ORTEX-Plot [13] von **4a** mit der Atomnumerierung aus Schema 1 (Schwingungsellipsoide für 30% Aufenthaltswahrscheinlichkeit).

Die Reaktion von symmetrischem **3** mit 2.0 Äquiv. (1*S*)-(-)-Camphan-säurechlorid 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^[10] um 1*D*-2,6-Di-*O*-[(-)-*ω*-camphanoyl]-*myo*-inositolthioformiat **4a** (Abb. 1). Das Diastereomer **4a** ist daher eine Vorstufe von *D*-Ins(1,3,4,5) P_4 **2a**, während **4b** zu *L*-Ins(1,3,4,5) P_4 **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(benzyloxy)-*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 ^1H -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.^[11] Die Tetrakisphosphate **2a** und **b**

konnten im Gramm-Maßstab als Cyclohexylammonium-^[7a] oder Kaliumsalze^[7d] in Gesamtausbeuten von 60 bis 70% (ausgehend von **4a** bzw. **b**) isoliert werden. Die Strukturen von **2a** und **b** wurden sowohl durch ^1H -, ^{13}C - und ^{31}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_4 durch ^{31}P -NMR-Titrations-Experimente zu untersuchen.^[12] Alternativ konnten die reinen Tetrakisphosphate durch Ionenaustauschchromatographie an Q-Sepharose-Fast-Flow als Triethylammoniumsalze erhalten werden. Die Wechselwirkungen von **2a** mit $\text{GAP1}^{\text{IP4BP}}$ waren ähnlich denen von Ins(1,3,4,5) P_4 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. $> 235^\circ\text{C}$; C,H-Analyse ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_{12}$ (550.56): C 58.90, H 6.22; gef. C 58.7, H 6.23; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 1.00, 1.03, 1.09, 1.10, 1.12, 1.14$ (6s, 18H, camph- CH_3), 1.65–1.75 (m, 2H, camph- CH_2), 1.92–2.03 (m, 2H, camph- CH_2), 2.06–2.18 (m, 2H, camph- CH_2), 2.41–2.56 (m, 2H, camph- CH_2), 3.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, D_2O -Austausch, 4-OH), 4.36 (dddd, tritt als dq auf, $J = \text{ca. } 4, 2, 2, 2$ Hz, 1H, C-3-H), 4.43 (dddd, tritt als dq auf, $J = \text{ca. } 4, 2, 2, 2$ Hz, 1H, C-1-H), 4.55 (dddd, tritt als tt auf, $J = \text{ca. } 4, 4, 2, 2$ Hz, 1H, C-5-H), 4.65–4.70 (br. m, 1H, C-4-H), 5.30 (ddd, tritt als teilweise aufgelöstes dt auf, $J = \text{ca. } 2, 2, 1$ Hz, 1H, C-2-H), 5.54 (d, $J = 0.98$ Hz, 1H, O_3CH), 5.63 (ddd, tritt als dt auf, $J = \text{ca. } 4, 4, 1.5$ Hz, 1H, C-6-H); Positiv-Ionen-FAB-MS: m/z (%): 1101 (100) $[2M + H]^+$, 551 (80) $[M + H]^+$
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. $> 270^\circ\text{C}$ (Zersetzung); C,H-Analyse ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_{12}$ (550.56): C 58.90, H 6.22; gef. C 58.6, H 6.31; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_2]\text{DMF}$, TMS): $\delta = 0.95, 0.96, 1.06, 1.08, 1.16, 1.17$ (6s, 18H, camph- CH_3), 1.57–1.67 (m, 2H, camph- CH_2), 1.91–1.98 (m, 1H, camph- CH_2), 2.01–2.15 (m, 3H, camph- CH_2), 2.52–2.60 (m, 2H, camph- CH_2), 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_3CH), 6.21 (d, 1H, $J = 3.36$ Hz, D_2O -Austausch, C-6-OH); Positiv-Ionen-FAB-MS: m/z (%): 1101 (55) $[2M + H]^+$, 551 (100) $[M + H]^+$
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_4 rasch aus leicht verfügbaren Ausgangssubstanzen zugänglich, wobei Camphanatester sowohl als Desymmetrisierungsreagentien als auch als Schutzgruppen verwendet wurden. Diese Strategie sollte auch in anderen Bereichen der Inositolphosphat-Forschung angewendet werden können. D-Ins(1,3,4,5) P_4 ist in so guten Ausbeuten erhältlich, daß kristallographische und NMR-spektroskopische Untersuchungen seiner Wechselwirkungen mit Ins(1,3,4,5) P_4 -Bindungsproteinen durchgeführt werden können, deren Zahl ständig zunimmt.

Experimentelles

4a und **b**: Zu einer auf 0°C gekühlten Suspension von myo-Inositorthoformiat **3** (2.00 g, 10.5 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (40 mL) wurde unter Rühren 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) hinzugegeben. 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-Autoklavflasche gerührt. Die Lösung wurde auf RT abgekühlt und anschließend im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in desionisiertem Wasser aufgenommen und Camphansäureamid zunächst mit Dichlormethan ($3 \times$), 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 $^+$ -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 • Inositolphosphate • 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 Inosit-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_4 mit geringen Mengen D-Ins(1,4,5) P_3 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-Hussellbee, 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. Ungefähre Kristallabmessungen $0.3 \times 0.3 \times 0.3$ mm, $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_{12}$, $M_r = 550.54$, monoklin, $a = 6.755(1)$, $b = 31.139(2)$, $c = 7.035(1)$ Å, $\beta = 117.80(1)^\circ$, $V = 1309.0(3)$ Å 3 , Raumgruppe $P2_1$, $Z = 2$, $\rho_{\text{ver.}} = 1.397$ g cm $^{-3}$, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.110$ mm $^{-1}$, $F(000) = 584$. Die kristallographischen Untersuchungen wurden bei 293(2) K mit einem automatischen CAD4-Vierkreisdiffraktometer im Bereich $2.61 < \theta < 21.93^\circ$ durchgeführt. An den Daten (1795 Reflexe) wurde eine Lorentz- und Polarisations-, aber keine Absorptionskorrektur vorgenommen. Bei der letzten Durchführung der Kleinste-Fehlerquadrat-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 SHELX86, Verfeinerung mit SHELX93; $R1 = 0.0318$, $wR2 = 0.0755$ (basierend auf 1326 Reflexen mit $F_o > 4\sigma F_o$). GOF = 1.029; max./min. Restelektronendichte 0.185/–0.175 e Å $^{-3}$; die asymmetrische Einheit (Abb. 1) sowie die in Schema 1 verwendete Atomnummerierung wurden mit ORTEP erstellt. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturdaten) 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@chemcrs.cam.ac.uk).
- [11] Bei einer früheren Strategie (Phosphorylierung mit Bis(cyanethoxy)-N,N-diisopropylaminophosphan/1H-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. Krempf, 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.