

Phosphorhaltige Kohlenhydrate, VI¹⁾

Synthese von Aminosuckerphosphonaten durch Addition von Dialkylphosphiten an Nitroolefin-Zucker

Hans Paulsen* und Wilfried Greve

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

Eingegangen am 9. März 1973

Methyl-4,6-*O*-benzyliden-2,3-dideoxy-3-nitro- β -D-*erythro*-hex-2-enopyranosid (**1**) addiert bei Trialkylamin-Katalyse Dialkylphosphite bevorzugt zu den 3-Nitro-2-phosphono-Zuckern **2** und **3** der *gluco*-Konfiguration. Hydrolyse von **2** zu **7** und Hydrierung ergibt den 3-Amino-2-phosphono-Zucker **9**. Die entsprechende Addition beim α -Glycosid **10** liefert das *gluco*- und *manno*-Produkt **11** und **13** zu etwa gleichen Teilen. Addition von Dimethylphosphit an die Furanose **19** mit exocyclischer Nitrovinylgruppe ergibt den 6-Nitro-5-phosphono-Zucker **20** der *gluco*-Konfiguration, der zum 6-Amino-5-phosphono-Zucker **22** hydrierbar ist.

Phosphorus-containing Carbohydrates, VI¹⁾

Synthesis of Aminosugarphosphonates by Way of Addition of Dialkyl Phosphites to Nitroolefinic Sugars

Methyl 4,6-*O*-benzylidene-2,3-dideoxy-3-nitro- β -D-*erythro*-hex-2-enopyranoside (**1**) reacts with dialkyl phosphites in the presence of a catalytic amount of triethylamine preferentially to yield the 3-nitro-2-phosphono-*gluco* derivatives **2** and **3**. Hydrolysis of **2** to **7** and subsequent hydrogenation yields the 3-amino-2-phosphono compound **9**. The corresponding addition to the α -glycoside **10** yields the *gluco* and *manno* products **11** and **13** in approximately equal amounts. Addition of dimethyl phosphite to the furanose **19** with an exocyclic nitrovinyl group yields the 6-nitro-5-phosphono compound **20** with *gluco* configuration. Hydrogenation of **20** affords the 6-amino-5-phosphono sugar **22**.

2-Aminophosphonsäuren haben nach der Auffindung von 2-Aminoäthanphosphonsäure und deren Derivaten in Protozoen²⁾, Meerestieren³⁾ und im Gehirn von Säugetieren⁴⁾ erheblich an Bedeutung gewonnen. In der vorliegenden Untersuchung wird die Darstellung von entsprechenden Aminosuckerphosphonsäuren behandelt. Einfache 2-Aminophosphonsäuren können durch Hofmann-Abbau von Carbonsäureamiden der 2-Phosphonopropionsäure⁵⁾, durch Aminolyse⁶⁾ von β -Halogenphosphonsäuren, durch Reduktion von *o*-Nitrophenylphosphonaten⁷⁾ oder durch

¹⁾ V. Mitteil.: H. Paulsen und J. Thiem, Chem. Ber. **106**, 132 (1973).

²⁾ M. Horiguchi und M. Kandatsu, Nature (London) **184**, 901 (1959).

³⁾ J. S. Kittredge und E. Roberts, Science **164**, 37 (1969).

⁴⁾ J. A. Alhadeff und G. D. Daves jr., Biochemistry **9**, 4866 (1970).

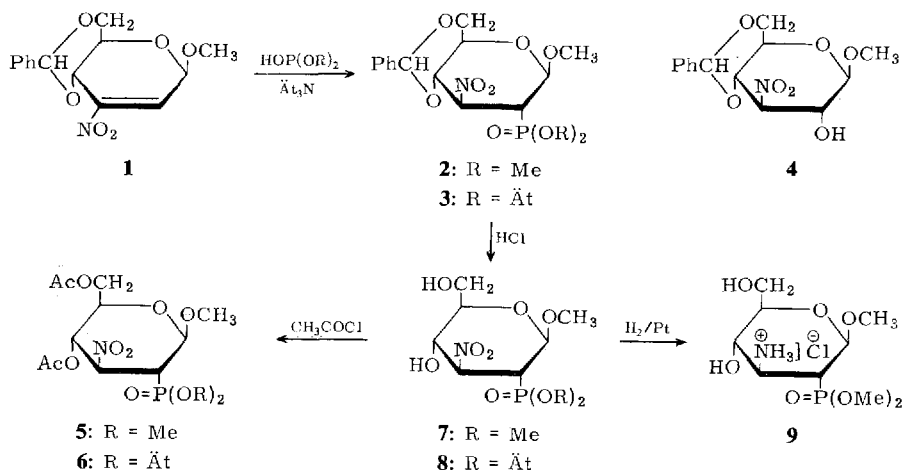
⁵⁾ J. Finkelstein, J. Amer. Chem. Soc. **68**, 2397 (1946).

⁶⁾ G. M. Kosolapoff, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 1971 (1948).

⁷⁾ J. J. G. Cadogan, D. J. Sears und D. H. Smith, J. Chem. Soc. C **1969**, 1314; K. Issleib, H. V. Brunner und H. Oehme, Organomet. Chem. Syn. **1**, 161 (1972).

Michaelis-Becker-Reaktion mit *N*-(2-Bromäthyl)phthalimid⁸⁾ dargestellt werden. Die Addition von Diäthylphosphit an nicht aktivierte Doppelbindungen ist nicht möglich. Nur Diäthylthiophosphit⁹⁾ läßt sich bei photochemischer Katalyse an Olefine addieren. Die Addition von Diäthylphosphit an elektronenarme Doppelbindungen ist in einigen Fällen gelungen. So reagiert 2-Acetamidoacrylsäure-methylester mit Diäthylphosphit zur 2-Acetamido-3-(diäthylphosphono)propionsäure¹⁰⁾ und 3-Methyl-1-nitro-1-buten mit Dimethylphosphit zum 2-(Dimethylphosphono)-3-methyl-1-nitrobutan¹¹⁾. Wir fanden, daß bei geeigneten Nitroolefin-Zuckern eine Addition von Dialkylphosphiten bei Triäthylamin-Katalyse in glatter Weise möglich ist.

Als Ausgangsprodukt wurde Methyl-4,6-*O*-benzyliden-2,3-didesoxy-3-nitro- β -D-erythro-hex-2-enopyranosid (**1**)¹²⁾ eingesetzt, dessen hohe Additionsfreudigkeit für Nucleophile von *Baer* mehrfach demonstriert worden ist. Mit Dimethylphosphit oder Diäthylphosphit ergibt **1** bei Gegenwart katalytischer Mengen Triäthylamin in 2 h (20°C) als Hauptprodukte **2** bzw. **3**. Die selektive Hydrolyse unter Abspaltung der Benzylidengruppe liefert die kristallinen Nitrophosphonate **7** und **8**, die mit Acetylchlorid in die Diacetate **5** und **6** übergeführt werden konnten.



Die Konfiguration des Additionsproduktes ergibt sich aus der Analyse des ^1H -NMR-Spektrums des Diacetats **5** (s. Abb.). Nur große Vicinal-Kopplungen von $J_{1,2}$ 8.5, $J_{2,3}$ 11.5, $J_{3,4}$ 9.5 und $J_{4,5}$ 9.5 Hz zeigen an, daß die Wasserstoffatome 1-H bis 4-H axial angeordnet sind und somit in **5**, **2** und **7** die *gluco*-Konfiguration vorliegt. Die Addition des Dialkylphosphits an das Nitroolefin **1** erfolgt demnach in der Weise, daß stark bevorzugt das Addukt **2** gebildet wird, in dem die beiden großen Sub-

⁸⁾ G. M. Kosolapoff, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 2112 (1947); V. Chavane, C. R. H. Acad. Sci., Ser. C **224**, 406 (1947).

⁹⁾ K. Kumamoto, H. Yoshida, T. Ogata und S. Inokawa, Bull. Chem. Soc. Japan **42**, 3245 (1969).

¹⁰⁾ J. R. Chalmers und A. F. Isbell, J. Org. Chem. **29**, 832 (1964).

¹¹⁾ A. N. Pudovik und F. N. Shitdikova, Dokl. Akad. Nauk SSSR **125**, 826 (1959) [C. A. **53**, 19850 (1959)].

¹²⁾ H. H. Baer und Th. Neilson, Can. J. Chem. **43**, 840 (1965).

stituenten, die Nitro- und Phosphono-Gruppe, äquatorial angeordnet sind. Dies steht mit Ergebnissen von *Baer* und Mitarbb. in Übereinstimmung, die bei Addition von Alkoholen, Aminen und Thiolen^{13,14)} an **1** ebenfalls eine stark bevorzugte Bildung der *gluco*-Konfiguration beobachteten.

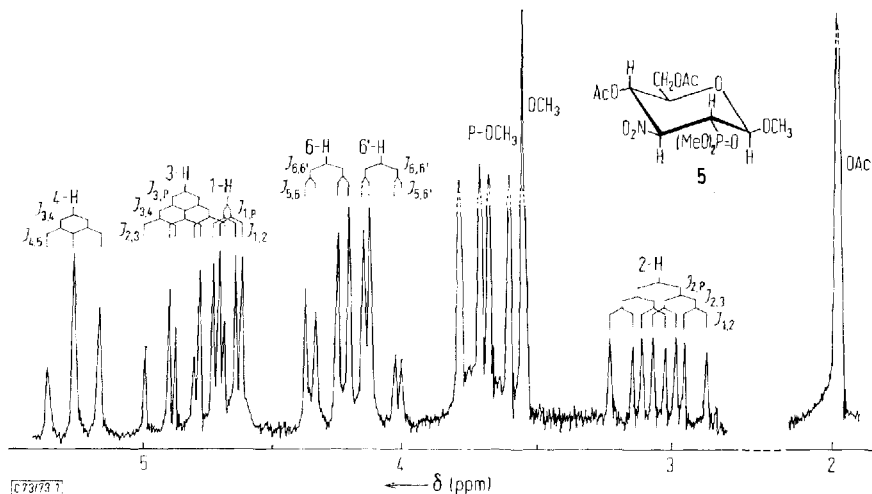


Abb. ^1H -NMR-Spektrum von Methyl-4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy-2-(dimethylphosphono)-3-nitro- β -D-glucopyranosid (**5**) in CDCl_3 (100 MHz, innerer Standard TMS)

Die ^1H - ^{31}P -Kopplung zeigt im ^1H -NMR-Spektrum von **5** Vicinalkopplungen von $J_{1,\text{P}}$ 2,5 und $J_{3,\text{P}}$ 9,5 Hz und ferner eine Geminalkopplung $J_{2,\text{P}}$ 16,3 Hz, die im erwarteten Bereich (16–25 Hz) liegt. Überraschend ist der erhebliche Unterschied zwischen $J_{1,\text{P}}$ und $J_{3,\text{P}}$, obgleich in der β -*gluco*-Konfiguration bei beiden Anordnungen sehr ähnliche Diederwinkel von 60° vorliegen sollten. Nach *Bothner-By* und *Cox*¹⁵⁾, die unter Einschluß von Werten von *Benezra* und *Ourisson*¹⁶⁾ eine Kurve für die Winkelabhängigkeit der ^1H - ^{31}P -Vicinalkopplung angeben, ist für Diederwinkel von 60° eine Kopplung von 6,3–12 Hz zu erwarten, wobei als Modellsubstanzen allerdings Phosphonat-Derivate mit Substituenten unterschiedlicher Elektronegativität untersucht wurden. Der gefundene Wert für $J_{3,\text{P}}$ 9,5 Hz liegt im angegebenen Bereich. Der starke Abfall der Kopplung $J_{1,\text{P}}$ 2,5 Hz ist möglicherweise auf die elektronenanziehende Wirkung der Substituenten der Acetalgruppierung am C-1 zurückzuführen. Eine ähnlich starke Beeinflussung der ^1H - ^{19}F -Vicinalkopplung wird bei der β -D-2-Desoxy-2-fluorglucose beobachtet. Man findet hier bei etwa gleichem Diederwinkel für $J_{1,\text{F}}$ 2,5 und $J_{3,\text{F}}$ 15 Hz¹⁷⁾. Bereits die ^1H - ^1H -Vicinalkopplung von

¹³⁾ H. H. Baer, Th. Neilson und W. Rank, Can. J. Chem. **45**, 991 (1967); H. H. Baer, Advan. Carbohydr. Chem. **24**, 67 (1969); H. H. Baer und Th. Neilson, J. Org. Chem. **32**, 1068 (1967).

¹⁴⁾ H. H. Baer, F. Rajabalee und F. Kienzle, J. Org. Chem. **34**, 4204 (1969).

¹⁵⁾ A. A. Bothner-By und R. H. Cox, J. Phys. Chem. **73**, 1830 (1967).

¹⁶⁾ C. Benezra und G. Ourisson, Bull. Soc. Chim. France **1966**, 1825.

¹⁷⁾ J. Adamson, A. B. Foster, L. D. Hall, R. N. Johnson und R. H. Hesse, Carbohydr. Res. **15**, 351 (1970).

$J_{1,2}$ ist allgemein stets etwas niedriger als man es im Vergleich zu den anderen Vicinalkopplungen am Pyranosering erwarten sollte. Von **7** wurde die chemische Verschiebung von ^{31}P bestimmt. Das Signal liegt mit $\delta -25$ ppm im Bereich des Phosphonat-Phosphors.

Um die Stereoselektivität der Addition an **1** zu überprüfen, wurden **2** und **3**, von denen evtl. gebildete isomere Nitrophosphonat-Zucker nicht zu trennen sind, zu **7** und **8** hydrolysiert und das Gesamthydrolysat in die Bis-trifluoracetate übergeführt und diese gaschromatographisch untersucht. Neben dem Hauptpeak der *gluco*-Verbindung zeigte sich als kleiner Peak ein zweiter Nitrophosphonat-Zucker. Aufgrund der Erfahrungen von Baer¹³⁾, nach denen eine Nitrogruppe in den Reaktionsprodukten stets äquatorial angeordnet ist, und den nachstehenden Befunden mit dem α -Glycosid **10** möchten wir den zweiten Nitrophosphonat-Zucker als die entsprechende *manno*-Verbindung ansprechen. Danach liefert die Addition von Dimethylphosphit an **1** beide Isomeren in einem Verhältnis von *gluco*- zur *manno*-Verbindung wie 94:6, die Addition von Diäthylphosphit dagegen im Verhältnis 86:14. Durch die geringere Stereoselektivität der letzteren Reaktion wird die Ausbeute an kristallisiert isolierbarem Phosphonat **8** gemindert.

Als Nebenprodukt wurden bei der Additionsreaktion an **1** zu **2** und **3** in beiden Fällen 10–20% Methyl-4,6-*O*-benzyliden-3-desoxy-3-nitro- β -D-glucopyranosid (**4**) isoliert. Wie es zu einer Wasseraddition an **1** zu **4** kommt, ist unklar, da sowohl mit stark getrocknetem wie mit wasserhaltigem Dialkylphosphit ein identisches Reaktionsgemisch erhalten wird.

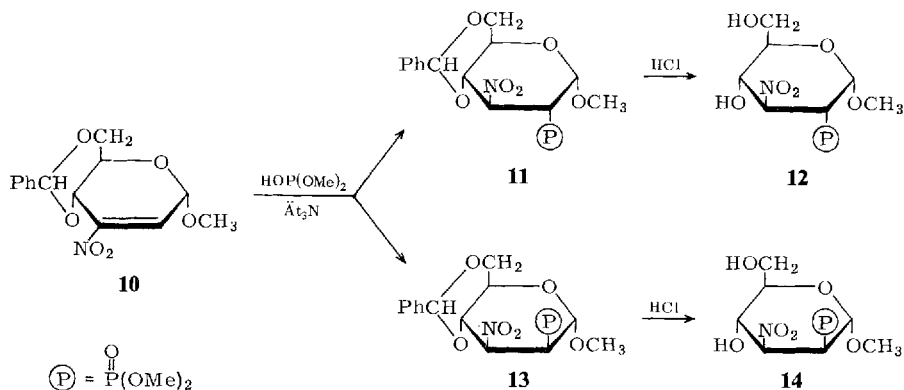
Der Nitrophosphonat-Zucker **7** läßt sich mit Wasserstoff am Platin-Kontakt leicht mit über 90% Ausbeute in den Aminophosphonat-Zucker **9** überführen, der als Hydrochlorid kristallisiert.

Auch an den α -glycosidischen Nitroolefin-Zucker **10** läßt sich Dimethylphosphit in Gegenwart von Triäthylamin zum Nitrophosphonat-Zucker anlagern, jedoch verläuft jetzt die Addition nicht stereoselektiv. Man erhält ein Gemisch von *gluco*- und *manno*-Verbindung **11** und **13**, das chromatographisch nicht trennbar ist. Die partielle Hydrolyse des Gemisches liefert die Nitrophosphonat-Zucker **12** und **14**, die ebenfalls nicht aufzutrennen sind, die aber in die Bis-trifluoracetate übergeführt werden können. Diese sind gaschromatographisch analysierbar und liefern zwei Peaks etwa gleich großer Intensität. Es ergibt sich, daß die Addition an **10** zum Gemisch von *gluco*- und *manno*-Verbindung im Verhältnis 57:43 führt. Der hohe Anteil an *manno*-Form ist bemerkenswert. Baer hatte bei Additionsreaktionen an **10** überwiegende Anteile an *gluco*-Verbindung beobachtet^{14, 18)}.

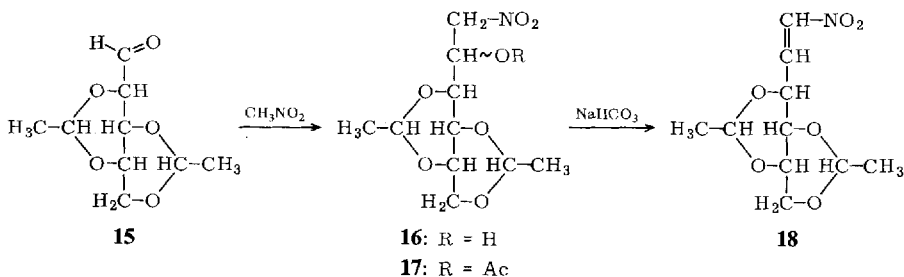
Von Interesse ist das ^{31}P -NMR-Spektrum der Mischung **12/14**. Entsprechend dem gaschromatographischen Befund beobachtet man zwei Signale etwa gleicher Intensität bei $\delta -25.2$ und -18.8 ppm, die eindeutig im Bereich des Phosphonat-Phosphors liegen. Das ^{31}P -Signal der *gluco*-Verbindung **7** mit äquatorialer Phosphonatgruppe wurde bei $\delta -25$ ppm gefunden. Von den beiden ^{31}P -Signalen der Mischung **12/14** dürften somit das bei tieferem Feld ($\delta -25.2$ ppm) der *gluco*-Verbindung **12**, das bei höherem Feld ($\delta -18.8$ ppm) der *manno*-Verbindung **14** mit axialer Phos-

18) H. H. Baer und F. Rajabalee, Carbohyd. Res. **12**, 241 (1970).

phonatgruppe zugeordnet werden. Hieraus läßt sich als Ergebnis entnehmen, daß das ^{31}P -Signal einer äquatorialen Phosphonatgruppe bei tieferem Feld als das einer axialen Phosphonatgruppe liegt. Die Differenz der chemischen Verschiebung beträgt etwa 7 ppm. Dieser Befund entspricht den Abschirmungsverhältnissen bei Protonen, bei denen äquatoriale mit einer Differenz von etwa 0.5 ppm bei tieferem Feld absorbieren als axiale¹⁹⁾.



Neben den cyclischen Nitroolefin-Zuckern war die Addition von Dialkylphosphiten an offenkettige Nitroolefin-Zucker mit endständiger Nitrogruppe zu überprüfen, die relativ leicht zugänglich sind. Der durch Perjodatspaltung von 1,3;2,4-Di-*O*-äthyliden-D-sorbit erhältliche Aldehyd **15** liefert mit Nitromethan ein Gemisch von 3,5;4,6-Di-*O*-äthyliden-1-desoxy-1-nitro-L-idit und -L-sorbit **16** in einem Isomerenverhältnis von 43:57. Acetylierung von **16** mit Acetanhydrid in Pyridin/Chloroform ergibt **17**, das in einer *Schmidt-Rutz*-Reaktion mit NaHCO_3 zum einheitlichen Nitroolefin **18** führt, da das Asymmetriezentrum an C-2 aufgehoben wird. **18** liefert jedoch mit Dialkylphosphiten bei Gegenwart von Triäthylamin oder Benzoylperoxid als Katalysator unter mehrfach variierten Bedingungen stets nur dunkle polymere Produkte. D-*arabino*-3,4,5,6-Tetra-*O*-acetyl-1-nitro-1-hexen²⁰⁾ verhält sich ganz entsprechend. Auch einfache Verbindungen wie β -Nitrostyrol, Furylnitroäthylen und 1-Nitro-1-propen reagieren bei ähnlichen Bedingungen unter Polymerisation.

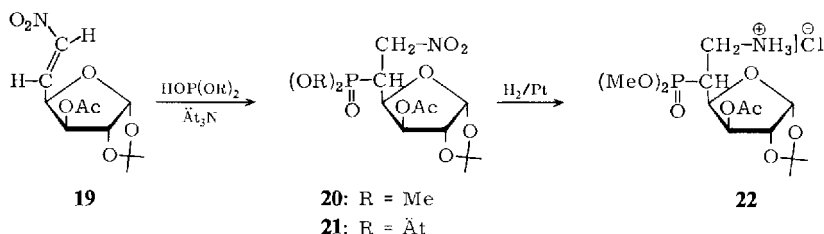


Ein Nitroolefin-Zucker mit endständiger Nitrogruppe, der in übersichtlicher Weise mit Dialkylphosphiten reagiert, wurde in der 3-*O*-Acetyl-5,6-didesoxy-1,2-*O*-

¹⁹⁾ R. U. Lemieux und J. D. Stevens, Can. J. Chem. **43**, 2059 (1965).

²⁰⁾ J. C. Sowden und H. O. L. Fischer, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 1048 (1947).

propylen-6-nitro- α -D-xyllo-hex-5-enofuranose (**19**) gefunden. Mit Dimethylphosphit liefert **19** mit 40% Ausbeute den kristallinen 6-Nitro-5-phosphono-Zucker **20** der *gluco*-Konfiguration. Mit Diäthylphosphit ist die Ausbeute an **21** erheblich geringer. Gaschromatographisch läßt sich das Verhältnis der beiden bei der Addition zu erwartenden Isomeren bestimmen. Bei der Reaktion von Dimethylphosphit mit **19** ergibt sich ein Verhältnis von *gluco*- zur *ido*-Verbindung wie 89:11, die Reaktion mit Diäthylphosphit führt zum entsprechenden Gemisch im Verhältnis 84:16. Die starke Bevorzugung der *gluco*- gegenüber der *ido*-Form läßt sich dadurch erklären, daß **19** bevorzugt eine Konformation einnimmt, in der die Nitrovinylgruppe so abgedreht wird, daß die polare Nitrogruppe zum Ringsauerstoff und zum 3-O einen möglichst großen Abstand einnimmt. Der Angriff eines Nucleophils kann dann aus sterischen Gründen vorzugsweise von der dem Furanosering abgewandten Seite erfolgen, wobei die *gluco*-Form entsteht. Auch die Addition von Methanol, Ammoniak und Thiobenzylalkohol^{21, 22)} an **19** liefert überwiegend eine *gluco*-Verbindung.



Durch Hydrierung mit Wasserstoff am Platin-Kontakt ist **20** leicht in den Amino-phosphonat-Zucker **22** zu überführen, der als Hydrochlorid isoliert wird.

Der Nachweis, daß in **20** die *gluco*-Konfiguration vorliegt, läßt sich mit Hilfe von ORD- und CD-Spektren führen. Die Nitrogruppe ist ein Chromophor, der in asymmetrischer Umgebung Anlaß zu einem Cotton-Effekt (CE) gibt. Es werden im langwelligeren Bereich Absorptionen bei 280 und 310 nm beobachtet. Nach einer Regel von *Sato* und *Kiyomoto*²³⁾ ist bei Kohlenhydrat-Nitroalkoholen mit endständiger primärer Nitrogruppe das Vorzeichen des CE bei 310 nm nur von der Konfiguration des zur Nitromethylengruppe benachbarten asymmetrischen C-Atoms abhängig. Eine (*S*)-Konfiguration liefert bei 310 nm einen positiven, eine (*R*)-Konfiguration einen negativen CE. Die Regel gilt auch dann, wenn eine Hydroxylgruppe am asymmetrischen C-Atom durch eine Aminogruppe ersetzt wird; sie sollte auch beim Ersatz durch die Phosphonatgruppe gültig bleiben.

Zur Überprüfung der Regel wurde zunächst der Circular dichroismus (CD) der Modells substanzen 1,2-*O*-Cyclohexylen-6-desoxy-6-nitro- α -D-glucufuranose und 1,2-*O*-Cyclohexylen-6-desoxy-6-nitro- β -L-idofuranose gemessen. Die *gluco*-Verbindung besitzt am C-5 eine (*R*)-Konfiguration und weist, gemäß der *Sato*-*Kiyomoto*-Regel, einen starken negativen CE bei 310 nm auf. Entsprechend zeigt die *ido*-Verbindung mit (*S*)-Konfiguration einen positiven CE. Beim Nitrophosphonat-Zucker **20**

²¹⁾ H. H. Baer und W. Rank, Can. J. Chem. **43**, 3330 (1965); H. Paulsen, Liebigs Ann. Chem. **665**, 166 (1963).

²²⁾ R. L. Whistler und R. E. Pyle, Carbohydr. Res. **12**, 201 (1970).

²³⁾ C. Sato, A. Kiyomoto und T. Okuda, Carbohydr. Res. **5**, 140 (1967); **7**, 138 (1968) und C. Sato und A. Kiyomoto, ebenda **23**, 450 (1972).

beobachtet man bei 310 nm einen negativen CE, der anzeigt, daß am C-5 eine (*R*)- bzw. *gluco*-Konfiguration vorliegt. Allerdings zeigt die CD-Kurve von **20** im stärker kurzwelligigen Bereich abweichend von den Modellsubstanzen einen Übergang zu positiven CE-Bereichen.

Das ^1H -NMR-Spektrum von **20** ließ sich durch Doppelresonanzexperimente vollständig analysieren (s. exp. Teil). Aus den Kopplungen von 4-H ($J_{4,5}$ 9.2 und $J_{4,P}$ 6.6 Hz) können kaum Aussagen über die Konfiguration am C-5 abgeleitet werden. Das ^{31}P -NMR-Spektrum von **20** zeigt bei δ -27 ppm im Phosphonat-Bereich das erwartete Signal.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für die Unterstützung der Untersuchungen zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

Alle Reaktionen wurden dünnstschichtchromatographisch auf Kieselgel G verfolgt. Als Laufmittel wurden die folgenden Gemische verwendet: Äther (A); Essigester (B); Benzol/Essigester (4:1) (C). Anfärbung mit Anilin/Diphenylamin in äthanolischer Phosphorsäure. Säulenchromatographische Trennungen an Kieselgel nach Herrmann (0.15–0.30 mesh). Präparative Schichtchromatographie Kieselgel GF₂₅₄ (Merck), 2 mm Schichtdicke.

UV-Spektren: Perkin-Elmer Spektrophotometer 137; Optische Drehungen: Perkin-Elmer Polarimeter 141 in 10-cm-Küvetten; Circular dichroismus: Roussel-Jouan-Dichrograph; Optische Rotationsdispersion: Spektropolarimeter Cary 60; ^1H -NMR-Spektren: Varian T 60 und HA 100. Entkopplungsversuche nach der „frequency-sweep“-Methode. ^{31}P -NMR-Spektren: Varian HA 60 mit P_4O_6 (δ -112.5 ppm) als externem Standard. Gaschromatographische Analysen mit Perkin-Elmer F 20 mit 2 m langen, gepackten Glassäulen mit 2.5% Nitrilsilicongummi auf Chromosorb G, 80–100 mesh (XE 60) und 1% Fluorsilicongummi auf Chromosorb G, 80–100 mesh (FS-1265).

Methyl-4,6-O-benzyliden-2,3-didesoxy-2-(dimethylphosphono)-3-nitro- β -D-glucopyranosid (2): 2.0 g Methyl-4,6-O-benzyliden-2,3-didesoxy-3-nitro- β -D-erythro-hex-2-enopyranosid (**1**)¹²⁾ werden in 10 ml Dimethylphosphit, das über Molekularsieb getrocknet wurde, gelöst und 10 Tropfen Triäthylamin zugegeben. Nach 2 h ist die Reaktion beendet (DC, Laufmittel C). Das Dimethylphosphit wird bei 0.1 Torr und 60–70°C abgezogen und der erhaltene Sirup durch Säulentrennung (100 g Kieselgel) gereinigt. Elution zunächst mit Äther, dann mit Essigester. 1.9 g farbloser Sirup (69%), $[\alpha]_D^{20} = -66.2^\circ$ ($c = 1.5$ in CHCl_3).

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_9\text{P}$ (391.3) Ber. C 46.04 H 5.67 N 3.58 P 7.39

Gef. C 45.81 H 5.46 N 3.41 P 7.42

Aus dem Vorlauf der Säulentrennung wurden als Nebenprodukt 400 mg Methyl-4,6-O-benzyliden-3-desoxy-3-nitro- β -D-glucopyranosid (**4**) (18.8%) isoliert. Schmp. 180–182°C, $[\alpha]_D^{20} = -72.6^\circ$ ($c = 1$ in Äthanol) (Lit.¹²⁾; Schmp. 181–182°C, $[\alpha]_D^{20} = -72.5^\circ$, $c = 1$ in Äthanol).

Methyl-4,6-O-benzyliden-2,3-didesoxy-2-(diäthylphosphono)-3-nitro- β -D-glucopyranosid (3): Darstellung und Aufarbeitung analog wie bei **2**. Aus 2.0 g **1** Ausb. 1.8 g farbloser Sirup (60.5%), $[\alpha]_D^{20} = -65.4^\circ$ ($c = 1.2$ in CHCl_3).

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_9\text{P}$ (419.4) Ber. C 48.69 H 6.25 N 3.34 P 7.39

Gef. C 48.28 H 6.02 N 3.17 P 7.01

Wie bei der Addition mit Dimethylphosphit wurden hier 200 mg **4** (9.4%) isoliert.

Methyl-2,3-didesoxy-2-(dimethylphosphono)-3-nitro-β-D-glucopyranosid (7): 1.9 g **2** in 17 ml Äthanol läßt man mit 4 ml Wasser und 7 ml 2 N HCl 24 h bei Raumtemp. stehen, neutralisiert mit Ionenaustauscher IR 45 (OH[⊖]), filtriert ab und dampft ein. Es wird zweimal mit Benzol/Äthanol abgedampft und aus Aceton/Äther umkristallisiert. 850 mg farblose Kristalle (55.5%), Schmp. 140–142°C, $[\alpha]_D^{20} = -7.55^\circ$ ($c = 0.8$ in H₂O).

C₉H₁₈NO₉P (315.2) Ber. C 34.29 H 5.76 N 4.44 P 9.83

Gef. C 34.53 H 5.70 N 4.40 P 9.58

Vor dem Umkristallisieren wurde eine kleine Probe des Reaktionsansatzes mit Trifluoracethanhydrid umgesetzt und gaschromatographisch untersucht. Säule: FS-1265 bei 190°C. Retentionszeit 9 min 94% *gluco*- und 8 min 6% *manno*-Verbindung.

Methyl-2,3-didesoxy-2-(diäthylphosphono)-3-nitro-β-D-glucopyranosid (8): Darstellung und Aufarbeitung analog wie bei **7**. Es werden aus 1.8 g **3** 340 mg farbloser Sirup erhalten (23%). Schmp. 102–104°C, $[\alpha]_D^{20} = -10.1^\circ$ ($c = 0.9$ in H₂O).

C₁₁H₂₂NO₉P (343.3) Ber. C 38.49 H 6.46 N 4.08 P 9.02

Gef. C 38.38 H 6.50 N 4.06 P 8.76

Die gaschromatographische Analyse des Bis-trifluoracetats des Rohproduktes auf einer Säule FS-1265 bei 190°C ergibt: Retentionszeit 10 min *gluco* (86%), 8 min *manno* (14%).

Methyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-didesoxy-2-(dimethylphosphono)-3-nitro-β-D-glucopyranosid (5): 130 mg **7** werden in 3 ml Acetylchlorid 20 h bei Raumtemp. stehengelassen. Das Acetylchlorid wird am Rotationsverdampfer abgedampft, und noch zweimal wird mit wenig Benzol bei 0.1 Torr abgezogen. Aus Aceton/Äther/Pentan 120 mg farblose Kristalle (79%), Schmp. 132–134°C, $[\alpha]_D^{20} = -17.5^\circ$ ($c = 1$ in CHCl₃).

C₁₃H₂₂NO₁₁P (399.3) Ber. C 39.11 H 5.55 N 3.51 P 7.76

Gef. C 38.84 H 5.53 N 3.56 P 7.43

ORD-Spektrum: $[\Phi]_{345} + 578^\circ$, $[\Phi]_{290} - 2190^\circ$, ($c = 3.8$ in CH₃OH). — CD-Spektrum: $[\Theta]_{310} + 70.2^\circ$, $[\Theta]_{260} - 25^\circ$, ($c = 3.8$ in CH₃OH). — UV: ϵ_{310} 23.2, ϵ_{280} 57.2, ϵ_{260} 46.5, ($c = 2.4$ in CH₃OH). — ¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): 1-H δ 4.67 q, 2-H 3.05 o, 3-H 4.83 s, 4-H 5.27 t, 6-H 4.38 q, 6'-H 4.12 q, 1-OCH₃ 3.54, 4- und 6-OAc 2.03 s, POCH₃ 3.60 und 3.78 ppm d; $J_{1,2}$ 8.5, $J_{2,3}$ 11.5, $J_{3,4}$ 9.5, $J_{4,5}$ 9.5, $J_{5,6}$ 4.0, $J_{5,6'}$ 2.5, $J_{6,6'}$ 12.2, $J_{1,p}$ 2.5, $J_{2,p}$ 16.3, $J_{3,p}$ 9.5 Hz.

Methyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-didesoxy-2-(diäthylphosphono)-3-nitro-β-D-glucopyranosid (6): Darstellung und Aufarbeitung analog wie bei **5**. Aus 80 mg **8** werden 30 mg farblose Kristalle erhalten. Schmp. 137–140°C, $[\alpha]_D^{20} = -36.2^\circ$ ($c = 0.8$ in CHCl₃).

C₁₅H₂₆NO₁₁P (427.4) Ber. C 42.16 H 6.13 N 3.28 P 7.25

Gef. C 41.89 H 6.29 N 3.38 P 7.02

Methyl-3-amino-2,3-didesoxy-2-(dimethylphosphono)-β-D-glucopyranosid-hydrochlorid (9): Die Lösung von 1.0 g **7** in 20 ml Wasser wird mit Aktivkohle filtriert. Man gibt 35 ml 0.1 N HCl zu und hydriert mit 200 mg vorreduziertem PtO₂/H₂. Nach 40 h war die ber. Menge von 234 ml H₂ aufgenommen. Das Platin wird abfiltriert und das Wasser sowie anschließend mit Äthanol und Benzol/Äthanol abgedampft. Man erhält 1.0 g farblose analysenreine Kristalle (98%), Schmp. 210°C (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = -32^\circ$ ($c = 1.3$ in H₂O).

[C₉H₂₁NO₇P]Cl (321.7) Ber. C 33.60 H 6.58 N 4.35 P 9.63 Cl 11.02

Gef. C 33.75 H 6.67 N 4.26 P 9.53 Cl 10.87

Methyl-2,3-didesoxy-2-(dimethylphosphono)-3-nitro-α-D-glucopyranosid (12) und -mannopyranosid (14): 1.0 g **10**²⁴ werden in 5 ml Dimethylphosphit gelöst und 7 Tropfen Triäthyl-

²⁴ H. H. Baer und F. Kienzle, Can. J. Chem. **45**, 983 (1967).

amin zugegeben. Nach 2 h ist die Reaktion beendet. Es wird bei 70°C und 0.1 Torr das Dimethylphosphit abdestilliert. Die Reinigung der Substanz erfolgt über eine Säule mit 50 g Kieselgel. Man eluiert zuerst mit Äther, dann mit Essigester: 900 mg Sirup von **11** und **13** (65%).

Der Sirup wird in 10 ml Äthanol gelöst, und 3.5 ml 2 N HCl werden zugegeben. Nach 24 h wird mit Ionenaustauscher IR 45 (OH[±]) neutralisiert, vom Ionenaustauscher abfiltriert, gewaschen und eingengt. Es wird mehrfach mit Äthanol und Benzol/Äthanol abgedampft. Man erhält 600 mg **12** und **14** als farblosen Sirup (83%), $[\alpha]_D^{20} = -16.8^\circ$ ($c = 1.2$ in H₂O).

C₉H₁₈NO₉P (315.2) Ber. C 34.29 H 5.76 N 4.44 P 9.83

Gef. C 34.81 H 6.10 N 3.90 P 9.41

Die gaschromatographische Analyse der Bis-trifluoracetate auf einer Säule FS-1265 bei 170°C ergibt: Retentionszeit 15 min 57% *gluco*- und 18 min 43% *manno*-Verbindung.

3,5;4,6-Di-O-äthyliden-1-desoxy-1-nitro-L-ident und -L-glucit (16): Zu 72 g 1,3;2,4-Di-O-äthyliden-D-sorbit²⁵⁾ in 450 ml Methanol und 450 ml Wasser werden unter Eiskühlung 71 g NaJO₄ in 600 ml H₂O getropft. Nach 3 h ist die Reaktion beendet, was sich mit Hilfe von KJ/Stärke nachweisen läßt. Vom ausgefallenen NaJO₃ wird abfiltriert, eingengt und wieder mit CH₃OH aufgenommen. Erneut ausgefallenes NaJO₃ wird abfiltriert und das Filtrat eingengt. Man wiederholt diese Operation, bis kein NaJO₃ mehr ausfällt. Es werden 68 g **15** als Sirup erhalten. Dieser wird in 750 ml Methanol gelöst, und 180 ml CH₃NO₂ werden zugegeben. Bei 0–5°C tropft man eine Lösung von 10.5 g Na in 300 ml CH₃OH zu, läßt 16 h bei 4°C stehen,engt auf 300 ml ein und gibt 180 ml Wasser und 27 ml Eisessig zu. Es wird in mehreren Portionen mit insgesamt 1.5 Liter CHCl₃ extrahiert, die Chloroformphase dreimal mit 100 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und einmal mit Wasser gewaschen, über CaCl₂ getrocknet, eingengt, nochmals mit Äthanol versetzt und eingedampft. Rohausb. 75 g. Aus Äthanol/Petroläther (60–70°C) 57 g farblose Kristalle (70.5%), Schmp. 140–146°C, $[\alpha]_D^{20} = +3.4^\circ$ ($c = 2$ in CHCl₃).

C₁₀H₁₇NO₇ (263.3) Ber. C 45.63 H 6.51 N 5.32 Gef. C 45.50 H 6.53 N 5.32

Das Isomerenverhältnis 43:57 wurde gaschromatographisch bestimmt. Hierzu wurde der Trimethylsilyläther hergestellt. Die Messung wurde auf einer Säule XE 60 bei 190°C vorgenommen. Retentionszeiten 19 und 21 min.

2-O-Acetyl-3,5;4,6-di-O-äthyliden-1-desoxy-1-nitro-L-ident und -L-glucit (17): 40 g **16** werden in 1.2 Liter Chloroform, 200 ml Pyridin und 100 ml Acetanhydrid gelöst und über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Es wird mit Wasser, 3 N Essigsäure, viel NaHCO₃ und nochmals mit Wasser gewaschen, über CaCl₂ getrocknet und eingedampft. Rohausb. 46 g. Aus Äthanol/Äther 38 g farblose Kristalle (82%), Schmp. 130–135°C, $[\alpha]_D^{20} = +8.2^\circ$ ($c = 2$ in CHCl₃).

C₁₂H₁₉NO₈ (305.3) Ber. C 47.21 H 6.27 N 4.59 Gef. C 47.23 H 6.16 N 4.76

3,5;4,6-Di-O-äthyliden-1-nitro-L-xylo-1-hexen (18): 39 g **17** werden in 300 ml trockenem Benzol 29 h mit 120 g NaHCO₃ unter Rückfluß gekocht (DC, Laufmittel B). Nach 20 h wird filtriert, eingedampft und aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 25 g feine Nadeln (80%), Schmp. 180°C, $[\alpha]_D^{20} = +3.5^\circ$ ($c = 6$ in CHCl₃).

C₁₀H₁₅NO₆ (245.2) Ber. C 48.98 H 6.17 N 5.71 Gef. C 48.72 H 6.12 N 5.59

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): 1-H und 2-H δ 6.2 s, 3-H 4.51 t, 4-H 3.71 t, 5-H 3.58 q, 6-H 4.15 q, 6'-H 3.86 q, Äthyliden-CH 4.85 und 4.70 q, Äthyliden-CH₃ 1.45 und 1.33; J_{2,3} = J_{3,4} 2, J_{4,5} 1.5, J_{5,6} 1.5, J_{5,6'} 2.0, J_{6,6'} 12.5 Hz.

²⁵⁾ R. C. Hockett und F. C. Schaefer, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 849 (1947).

3-O-Acetyl-6-desoxy-5-(dimethylphosphono)-1,2-O-isopropyliden-6-nitro- α -D-glucofuranose (20): Zu 1.0 g **19**²² in 5 ml Dimethylphosphit werden wenige Tropfen Triäthylamin gegeben. Das Reaktionsgemisch färbt sich langsam dunkelbraunrot (DC, Laufmittel C). Nach 1.5 h ist die Reaktion beendet. Das Dimethylphosphit wird bei 60°C/0.1 Torr abdestilliert und die Substanz über eine Säule (100 g Kieselgel) gereinigt. Man eluiert zuerst mit Äther, dann mit Essigester. Aus Essigester/Äther 600 mg farblose Kristalle (43%), Schmp. 108–110°C, $[\alpha]_D^{20} = -25.7^\circ$ ($c = 1.3$ in CHCl_3).

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_{10}\text{P}$ (383.3) Ber. C 40.74 H 5.79 N 3.65 P 8.08
Gef. C 40.59 H 5.71 N 3.63 P 7.94

Die gaschromatographische Analyse des Rohproduktes ergab auf einer Säule XE 60 bei 230°C: Retentionszeit 34 min 89% *gluco*- und 42 min 11% *ido*-Verbindung.

¹H-NMR (270 MHz, CDCl_3): 1-H δ 5.82 d, 2-H 4.48 d, 3-H 5.25 d, 4-H 4.51 o, 5-H 3.35 dodecett, 6-H 4.82, 6'-H 4.67, 3-OAc 2.1 s, Isoprop. 1.5 und 1.29 s, POCH_3 3.69 und 3.80 ppm s; $J_{1,2}$ 3.8, $J_{2,3} < 0.5$, $J_{3,4}$ 3.0, $J_{4,5}$ 9.2, $J_{5,6'}$ 6.0, $J_{5,6}$ 5.4, $J_{6,6'}$ 15.0, $J_{4,P}$ 6.6, $J_{5,P}$ 31.2, $J_{6,P}$ 15.6, $J_{6',P}$ 16.8 Hz. – ORD-Spektrum: $[\Phi]_{250} -700^\circ$, $[\Phi]_{290} -383^\circ$, $[\Phi]_{330} -432^\circ$ ($c = 10.8$ in Methanol). – CD-Spektrum: $[\Theta]_{265} +7.5^\circ$, $[\Theta]_{287} 0^\circ$, $[\Theta]_{315} -5^\circ$ ($c = 10.8$ in Methanol). – UV: ϵ_{270} 27.2, ϵ_{315} 8.9 ($c = 6.2$ in Methanol).

3-O-Acetyl-1,2-O-cyclohexyliden-6-desoxy-6-nitro- β -L-idofuranose: ORD-Spektrum: $[\Phi]_{350} +75^\circ$, $[\Phi]_{375} -17^\circ$ ($c = 3$ in Methanol). – CD-Spektrum: $[\Theta]_{295} +43^\circ$, $[\Theta]_{315} +40.7^\circ$, $[\Theta]_{355} +10.3^\circ$ ($c = 3$ in Methanol). – UV: ϵ_{278} 29, ϵ_{315} 8.4, ($c = 6.2$ in Methanol).

3-O-Acetyl-1,2-O-cyclohexyliden-6-desoxy-6-nitro- α -D-glucofuranose: ORD-Spektrum: $[\Phi]_{340} -51.5^\circ$ ($c = 3$ in Methanol). – CD-Spektrum: $[\Theta]_{278} -62^\circ$, $[\Theta]_{320} -33^\circ$ ($c = 3$ in Methanol). – UV: ϵ_{278} 24.4, ϵ_{320} 9.6 ($c = 4.2$ in Methanol).

3-O-Acetyl-6-desoxy-5-(diäthylphosphono)-1,2-O-isopropyliden-6-nitro- α -D-glucofuranose (21): Darstellung und Aufarbeitung analog wie bei **20**. Aus 1.0 g **19**²² Ausb. 50 mg (3.4%), Schmp. 60–62°C, $[\alpha]_D^{20} = -37.1^\circ$ ($c = 0.7$ in CHCl_3).

$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}_{10}\text{P}$ (411.4) Ber. C 43.80 H 6.37 N 3.41 P 7.53
Gef. C 43.82 H 6.34 N 3.47 P 7.34

Die gaschromatographische Analyse des Rohproduktes auf einer Säule XE 60 bei 230°C ergab: Retentionszeit 34 min 84% *gluco*- und 44 min 16% *ido*-Verbindung.

3-O-Acetyl-6-Amino-6-desoxy-5-(dimethylphosphono)-1,2-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose-hydrochlorid (22): Die Lösung von 100 mg **20** in 11 ml Methanol wird mit Aktivkohle filtriert, mit 2.7 ml 0.1 N HCl versetzt und mit 30 mg vorreduziertem PtO_2 und Wasserstoff hydriert. Nach 5 h ist die ber. Menge (18.7 ml) Wasserstoff aufgenommen. Es wird filtriert und eingeeengt. Die erhaltenen Kristalle werden aus Äthanol/Äther umkristallisiert: 80 mg (79%), Schmp. 230°C (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = -32.5^\circ$ ($c = 1$ in CH_3OH).

$[\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}_8\text{P}]\text{Cl}$ (389.8) Ber. C 39.32 H 6.46 N 3.60 P 7.96 Cl 9.12
Gef. C 39.61 H 6.57 N 3.43 P 7.62 Cl 9.30

[73/73]