

This article was downloaded by:

On: 30 January 2011

Access details: Access Details: Free Access

Publisher Taylor & Francis

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

ABRAMOW-REAKTION VON KOHLEN-HYDRATDERIVATEN MIT FREIEN ANOMEREN ZENTREN

Joachim Thiem^{ab}; Michael Günther^a

^a Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Hamburg, Hamburg 13 ^b Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster, Müns

To cite this Article Thiem, Joachim and Günther, Michael(1984) 'ABRAMOW-REAKTION VON KOHLEN-HYDRATDERIVATEN MIT FREIEN ANOMEREN ZENTREN', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 20: 1, 67 – 79

To link to this Article: DOI: 10.1080/03086648408077612

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03086648408077612>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

ABRAMOW-REAKTION VON KOHLEN- HYDRATDERIVATEN MIT FREIEN ANOMEREN ZENTREN

JOACHIM THIEM*^a und MICHAEL GÜNTHER

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

(Received December 2, 1983)

Diisopropylidene mannofuranose (**1**) and dimethylphosphite react under base catalysis in an Abramow reaction with subsequent internal transesterification to yield the diastereomeric δ -phostones **2**, which are also transformed into their crystalline tosylates **3**. Surprisingly, these compounds adapt a boat conformation, however, after change of the protecting groups a flat chair conformation (of **8** and **9**) results. The δ -phostone formation (**7**) turned out to be the preferred reaction course even when the cyclic phosphite **6** is applied to react with **1**. In basic medium the tosylate **3** does not undergo a ring contraction to a glycosyl phosphonate, however, the 2-desoxy mannonic acid ester **10** is obtained; this is discussed and a mechanism proposed. Starting with the ribofuranose derivative **12** the corresponding δ -phostones **14** are prepared. In the reaction of the glucopyranose compound **16** a competition between the formation of ϵ -phostones **19** and the open-chain phosphonates **21** is observed.

Diisopropylidenmannofuranose (**1**) und Dimethylphosphit reagieren unter Basenkatalyse im Zuge einer Abramow-Reaktion nebst innerer Umesterung zu den diastereomeren δ -Phostonen **2**, die sich zu ihren kristallinen Monotosylaten umsetzen lassen. Die Verbindungen nehmen überraschend Bootkonformationen ein, gehen jedoch nach Änderung der Schutzgruppen in eine abgeflachte Sesselkonformation (**8** und **9**) über. Die δ -Phostonbildung (**7**) erweist sich auch noch bei Einsatz des cyclischen Phosphits **6** als bevorzugter Reaktionsverlauf. Das Tosylat **3** erfährt im Basischen keine Ringverengung zum Glycosylphosphonat, sondern gibt den 2-Desoxymannonsäureester **10**, wozu der Mechanismus erörtert wird. Auch mit dem Ribofuranosederivat **12** lassen sich die entsprechenden δ -Phostone **14** darstellen. Bei Einsatz der Glucopyranosekomponente **16** wird in Konkurrenz zur Bildung der ϵ -Phostone **19** auch die der offenkettigen Phosphonsäurederivate **21** beobachtet.

EINLEITUNG

Die Darstellung von Tetrahydropyran- sowie Tetrahydrofuran-2-yl-phosphonaten als Modelle von Glycosylphosphonaten läßt sich vorteilhaft über eine milde, zweistufige Michaelis-Arbusow-Reaktion führen.¹ Alternativ kann auch die Michaelis-Becker-Variante sowie eine neuartige cyclisierende Abramow-Reaktion zur Synthese Verwendung finden.² Bei Versuchen zur Übertragung dieser Reaktionstypen auf eine Vielzahl entsprechender Kohlenhydratderivate ließ sich jedoch die Herstellung von Glycosylphosphonaten nicht realisieren.³ In dieser Untersuchung befassen wir uns mit Umsetzungen von gezielt partiell geschützten Kohlenhydraten vom Halbacetaltyp mit Dialkylphosphiten unter den Bedingungen der Abramow-Reaktion.

*Author to whom all correspondence should be addressed.

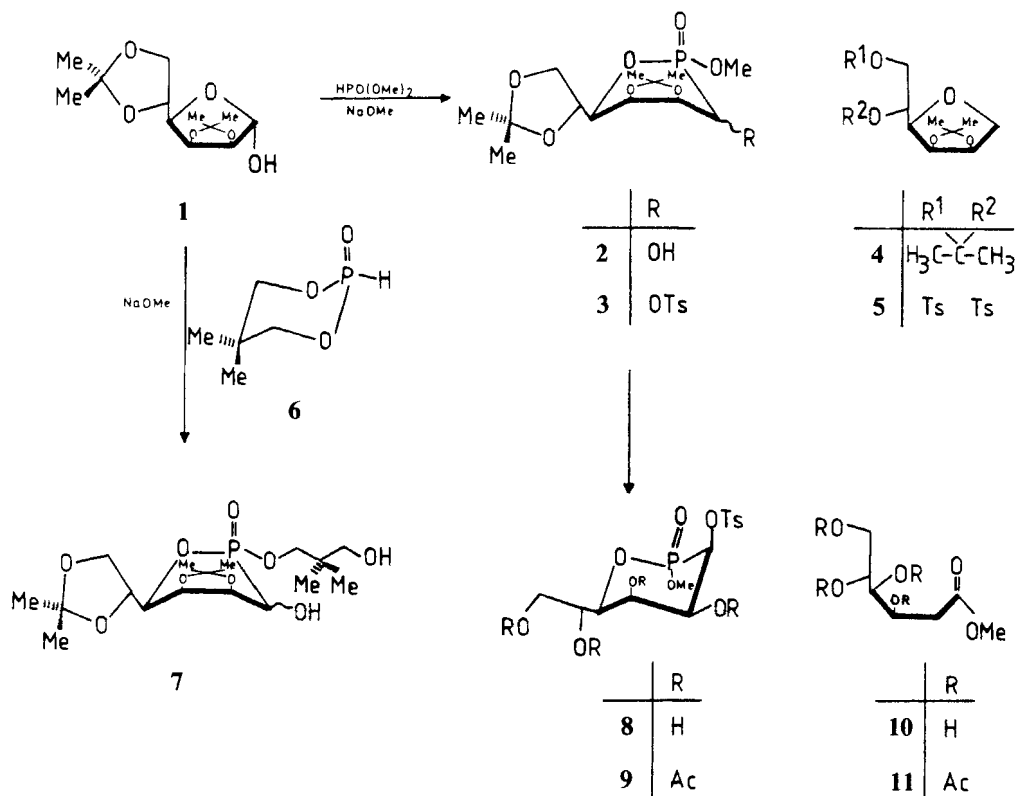
^aNeue Adresse: Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster, Orléans-Ring 23, D-4400 Münster.

REAKTIONEN MIT DIISOPROPYLIDENMANNOFURANOSE

Während bei der Behandlung von 2,3;5,6-Di-*O*-isopropyliden- α -D-mannofuranose (**1**)⁴ mit Dimethylphosphit und katalytischen Mengen Natriummethylat keine vollständige Umsetzung erreicht werden konnte, erfolgte diese mit molaren Mengen Base in wenigen Minuten. Dabei wurde nicht das erwartete und wie bei diesem Reaktionstyp übliche, mit den Edukten im Gleichgewicht befindliche 2,3;5,6-Di-*O*-isopropyliden-1-*C*(R oder S)-dimethylphosphono-D-mannit erhalten, sondern die Bildung der beiden isomeren δ -Phostone **2 α** ⁵ und **2 β** ⁵ als Folgeprodukte einer weiteren intramolekularen Umesterung beobachtet.⁶ Neben dem kristallinen (1R)-Isomer **2 β** (ca. 70%) fällt zu ca. 15% das (1S)-Derivat **2 α** an, das jedoch erst nach weiterer Umsetzung als kristallines Tosylat **3 α** gefaßt werden konnte. Aus den Untersuchungen über die strukturelle Zuordnung der neu gebildeten Chiralitätszentren am chiralen Phosphoratom und an C-1 mit dem tosylierten 1,2 λ^5 -Oxaphosphorinan **3 β** haben sich nach der Röntgenstrukturbestimmung die (R)-Konfigurationen an C-1 sowie am Phosphoratom mit axial-ständigem Phosphorylsauerstoff ergeben. Konformativ scheint in diesen Derivaten der ankondensierte 1,3-Dioxolanring sowohl im Kristall als auch in Lösung im wesentlichen für die eingenommenen B_{1,4}(D)-Bootkonformationen verantwortlich zu sein.⁶

Zum Verständnis der Stereoselektivität unter vorwiegender Bildung des β -Isomeren **2 β** reicht die übertragene Anwendung der einfachen Cram'schen Regeln^{7,8} mit einer Betrachtung der Substituenten in erster Sphäre nicht aus. Im vorliegenden Fall bewirkt der 2,3-*O*-Isopropylidenring, daß die Atome C-1 bis C-4 nahezu in einer Ebene fixiert sind und mithin einen beträchtlichen sterischen Einfluß auf die Zugänglichkeit eines Nucleophils an die Carbonylgruppe der offenkettigen Aldehydform des Eduktes **1** ausüben. Nach diesen Überlegungen leitet sich eine energetisch begünstigte Vorzugskonformation im Edukt **1** ab, gemäß der das Dialkylphosphitanion aus der dem C-3 abgewandten Seite angreift und vornehmlich zur Bildung des (1R)-Isomers **2 β** Anlaß gibt, wie sich im Experiment bestätigt.

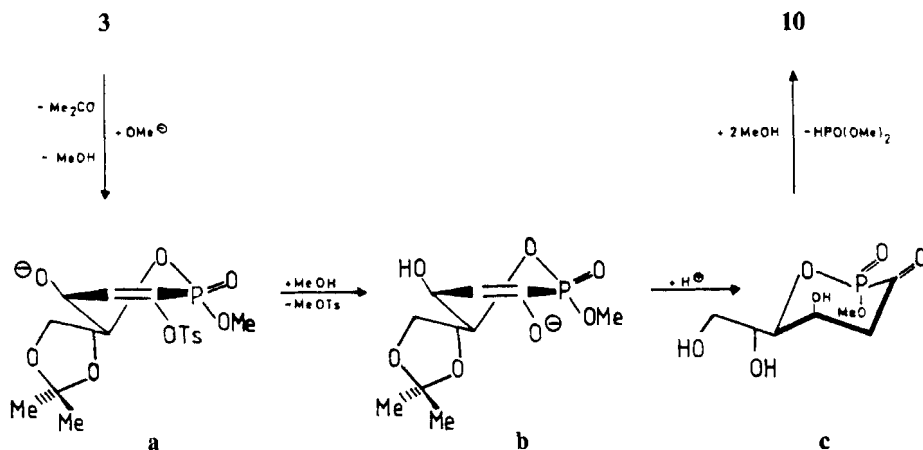
Beim Aufbau von C-Glycosiden sind offenkettige Ethinyl-substituierte Kohlenhydrate nach Tosylierungen erfolgreich cyclisiert worden.⁹ Daher stellt sich die Frage, ob die Tosyloxyderivate der 1,2 λ^5 -Oxaphosphorinane nach alkalischer Spaltung ebenfalls Cyclisierungen zu den analogen *P*-Glycosiden eingehen können. Die Darstellung der Tosylate ließ sich vorteilhaft mit dem unaufgetrennten Reaktionsgemisch aus den isomeren δ -Phostonen **2 α** und **2 β** sowie weiteren Nebenprodukten vornehmen. Die Hauptmenge des kristallisierten β -Tosylats **3 β** wurde vorher isoliert und der Rest chromatographisch aufgetrennt. Insgesamt ließ sich so in über 60% **3 β** gewinnen, während das **3 α** -Isomer in 3% Ausbeute ebenfalls kristallin anfiel. Weiterhin konnten als Nebenprodukte 1,4-Anhydro-2,3;5,6-di-*O*-isopropyliden-D-mannit (**4**)¹⁰ sowie 1,4-Anhydro-2,3-*O*-isopropyliden-5,6-di-*O*-tosyl-D-mannit (**5**) in ca. 10% bzw. 5% isoliert und analytisch umfassend charakterisiert werden. Ihre Bildung unter den Reaktionsbedingungen der Abramow-Reaktion läßt sich auf eine direkte Reduktion von **1** mit Dialkylphosphit zurückführen. Während Reduktionen von Carbonylderivaten mit Phosphor(III)-Derivaten verschiedentlich dokumentiert wurden,^{11,12} scheint die Reduktion eines Halbacetals zum Ether bisher noch nicht beobachtet worden zu sein. An der Isolierung des Ditosylats **5** erkennt man die gesteigerte Labilität der 5,6- gegenüber dem 2,3-*O*-Isopropylidenfunktion;



offenbar tritt schon bei der Aufarbeitung des Abramow-Reaktionsansatzes eine Acetonabspaltung auf, so daß die Pertosylierung zur Bildung der Verbindung 5 Anlaß gibt.

Beim Aufbau von C-Glycosiden reichte bereits die Basizität von Pyridin zur Cyclisierung aus,⁹ während hier keine weitere Reaktion eintrat. Auch bei Einsatz von Natrium-Methylat konnte mit **3** unter breit variierten Bedingungen in keinem Fall eine Phosphor-Sauerstoff-Bindungsspaltung nebst Recyclisierung zu einem α -Phosphonoetherderivat erreicht werden. Stets trat tiefgreifende Zersetzung ein, wobei aus der Vielzahl hochpolarer Produkte in mäßiger Ausbeute der gut kristallisierende 2-Desoxy-D-arabino-hexonsäuremethylester (**10**) isoliert und über sein Tetraacetat **11** charakterisiert wurde.

Mechanistisch präsentiert sich die Umstetzung von **3** zu **10** folgendermaßen: nach Deprotonierung des zur Phosphonogruppe benachbarten 1-H (vgl. Lit.¹³) stabilisiert sich das Carbanion ähnlich wie bei α -metallierten Dithianen¹⁴ unter Acetoneliminierung zum Enoltosylat **a** und nach Esterspaltung zum Enolat **b**. Die Reprotonierung führt zum α -Ketophosphonat, dessen alkalische oder saure Umesterung mit Alkohol zum Carbonsäureester—in diesem Falle **10**—sowie Dialkylphosphit bekannt ist.^{15,16} In einer der vorgelagerten Reaktionsstufen dürfte dabei auch die C—O—P-Bindung alkalisch oder sauer gespalten worden sein. Die mäßige Ausbeute an isoliertem Ester **10** macht weitere Zerfallswege des δ -Phostons **3** unter basischen Bedingungen wahrscheinlich.



In den Umsetzungen von Dialkylphosphiten mit der Mannofuranose **1** unter den Bedingungen der Abramow-Reaktion hat sich die unmittelbar anschließende innere Umesterung zu einem sechsgliedrigen Ring (δ -Phoston) als bevorzugter Reaktionsverlauf erwiesen. Von Interesse ist daher die Frage nach den Ergebnissen bei Einsatz eines cyclischen Dialkylphosphits wie z.B. des 5,5-Dimethyl-2-oxo-2(H)-1,3,2-dioxaphosphorinans (**6**).¹⁷ Entweder überwiegt die Stabilität des 1,3,2-Dioxaphosphorinanrings in **6** oder die Umesterung zum stabileren δ -Phoston mit offener Esterkette erweist sich auch in diesem Fall als begünstigt. Erwartungsgemäß ist die Umsetzung von **1** mit dem Natrium-Salz von **6** deutlich erschwert und führt mit nur ca. 30 prozentigem Umsatz zu den δ -Phostonen **7a** und **7b** im Verhältnis 1 : 9. Während eine Reinabtrennung von **7a** nicht gelang, konnte **7b** durch fraktionierte Kristallisation einheitlich isoliert werden. Die ¹H-NMR-Daten dieser δ -Phostonkomponente mit 3'-Hydroxy-2',2'-dimethyl-propylester-Kette am Phosphoratom zeigen eine frappierende Übereinstimmung mit denen von **2b**, so daß Konfigurationen und Konformation beider Derivate gleich sein dürften.

Schließlich ist zu überprüfen, ob die B_{1,4} (D)-Bootkonformationen der δ -Phostone **2**, **3** und **7** vorwiegend durch den ankondensierten 1,3-Dioxolanring zustande kommen. Nach milder Abspaltung der Alkylidengruppen zu **3b** mit methanolischer Essigsäure läßt sich unter Erhalt der Ringstruktur und der Phosphonsäureesterfunktion das Produkt **8** isolieren und anschließend in sein Tetraacetat **9** überführen. In der detaillierten Analyse des ¹H-NMR-Spektrums von **9** zeigen die Kopplungskonstanten $J(1, 2) = 3.5$ und $J(2, 3) = 3.2$ Hz typische Werte wie sie für äquatorial-axiale Kopplungen bei Pyranosen bekannt sind. Mit $J(3, 4) = 1.6$ sowie den Ringphosphor-Wasserstoff-Kopplungen $J(2, \text{P}) \approx 0$ und $J(4, \text{P}) = 2.5$ Hz [vergleiche dagegen in **3b**: $J(2, \text{P}) = 28.8$ und $J(4, \text{P}) = 5.3$ Hz]⁶ ist auf Diederwinkel von annähernd 90° zu schließen, so daß die Derivate **8** und **9** bevorzugt etwas deformierte ¹C₄(D)-Sesselkonformationen einnehmen dürften. Diese Verzerrung ergibt sich aus den gegenüber C—C— und C—O— in normalen Pyranosen größeren P—C— sowie P—O-Bindungsängen.

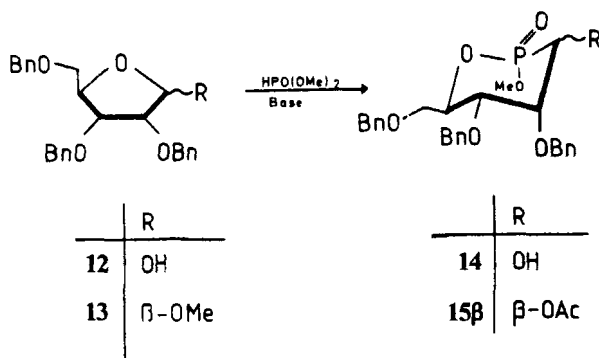
δ -PHOSTONE AUS TRIBENZYLTRIBOFOURANOSE

Der unerwartete Verlauf der Abramow-Reaktion mit dem Mannose-Derivat **1** führt zu der Frage, ob die Phostonbildung dort einen Einzelfall darstellt oder ob generell Zucker in der ungeschützten Halbacetalform unter diesen Bedingungen in vergleichbarer Weise reagieren. Zur Klärung dieser Frage kam 2,3,5-Tri-*O*-benzyl-D-ribofuranose (**12**)¹⁸ mit Dimethylphosphit und Natriummethylat bzw. 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en (DBU) als Basen zur Reaktion. In einem mit der Art der Base variierenden Verhältnis lassen sich in ca. 30% Gesamtausbeute auch in diesem Fall die isomeren δ -Phostone **14** α und **14** β isolieren. Ferner entstehen bei der Umsetzung hochpolare Zersetzungsprodukte, sowie eine Reihe unpolarer, jedoch Phosphor-freier Komponenten, von denen das Methyl-2,3,5-tri-*O*-benzyl- β -D-ribofuranosid (**13**)¹⁸ isoliert und charakterisiert werden konnte.

Mit Natriummethylat als Base entstehen das kristalline α -Isomer **14** α sowie sein sirupöses β -Isomer **14** β in annähernd gleichen Mengen. Dagegen verschiebt sich bei Einsatz des milderen DBU das Bild in Richtung auf eine deutlich höhere Ausbeute an (1*R*)-konfiguriertem Isomer **14** β (**14** β : **14** α = 10 : 1). Die gesteigerte Stereoselektivität zugunsten des (1*R*)-Isomers **14** β läßt sich aufgrund der Vorzugsconfiguration bei der Aldehydform von **12** ohne weiteres in Einklang mit der Cram'schen Regel⁷ verstehen. Demnach dürften der Carbonylsauerstoff und der größte Substituent C-3 am weitesten voneinander entfernt stehen, so daß das Phosphitnucleophil von der am wenigsten gehinderten Seite angreift und in Übereinstimmung mit dem Experiment bevorzugt zur Bildung des (1*R*)-konfigurierten Isomers **14** β Anlaß gibt.

Das als Nebenprodukt isolierte perbenzylierte Methylribofuranosid **13** kann nur durch Methylierung von **12** mit dem Phosphit entstanden sein. Während jedoch die alkylierende Wirkung von Phosphitderivaten im Säuren gut bekannt ist,^{19,20} sind solche Umsetzungen im Basischen ebensowenig dokumentiert wie Glycosylierungen unter derartigen Bedingungen, so daß Mechanismen zur Bildung von **13** nicht verfügbar sind.

Die Struktur- und Konformationsermittlung stützt sich auf vollständige Interpretationen der ¹H-NMR-Daten beider δ -Phostone **14** α und **14** β , sowie dem durch Acetylierung aus **14** β erhältlichen Peracetat **15** β . Für **14** α findet sich mit $J(3,4) = 9.3$ Hz eine große transdiaxiale Kopplungskonstante und somit diäquatoriale Anord-



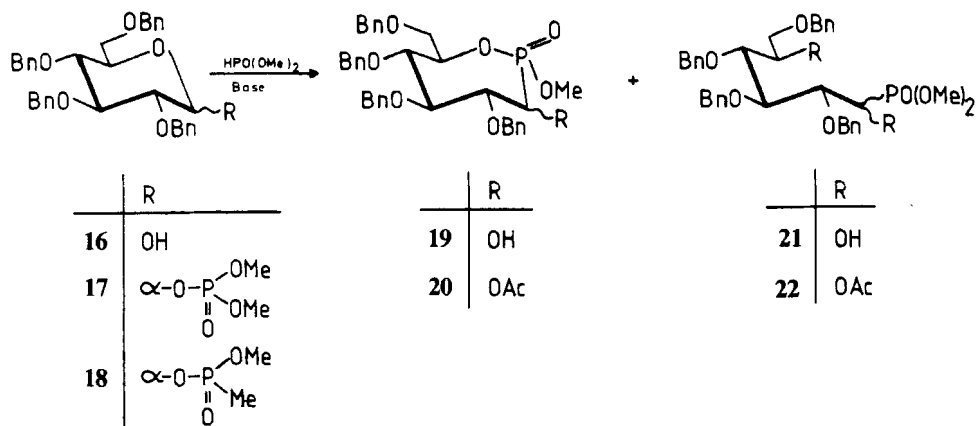
nung der Substituenten an C-3 und C-4. Aus dem bemerkenswert großen Wert $J(2, P) = 30.3$ Hz läßt sich eine trans-Anordnung der Kopplungspartner mit einem Diederwinkel von ca. 180° ableiten²¹ und da das Phosphoratom im Ring steht auf eine äquatoriale Stellung von 2-H schließen. Aufgrund der *ribo*-Konfiguration ist die Stereochemie an C-2 bis C-4 fixiert, wonach sich unter Einbeziehung der obigen Daten die $^1\text{C}_4$ -Sesselkonformationen für beide isomeren Phostone **14 α** und **14 β** ableiten. Die Konfiguration am Phosphoratom ist nicht mit einfachen analytischen Mitteln zu klären, dürfte aber im Zuge der Synthese bei **14 α** und **14 β** nach Bildung des thermodynamisch stabileren Isomers am Phosphor mit axialer Methoxygruppe^{22,23} vorliegen. Weil die Phostone im Gegensatz zu normalen Zuckern wegen der geringen Elektronegativität des Phosphors keinen Halbacetalcharakter mehr aufweisen, ist der dominierende Einfluß des anomeren Zentrums auf den Drehwert beim Isomerenpaar **14 α** /**14 β** verloren gegangen, so daß der etwas höhere Drehwert von **14 α** bei nur geringer Differenz allein keine eindeutige Zuordnung erlaubt. Mit der Tieffeldverschiebung des 1-H bei **14 β** (δ 4.17) gegenüber **14 α** (δ 3.80) einerseits und der Hochfeldverschiebung des axial-substituierten 1-C bei **14 β** (δ 64.5) gegenüber dem des äquatorial-substituierten 1-C bei **14 α** (δ 67.5) andererseits finden sich jedoch weitere Hinweise zur Absicherung der hier getroffenen Diastereomerenzuordnung.

UMSETZUNGEN VON TETRABENZYLGLUCOPYRANOSE

Wird anstelle eines blockierten Furanose- ein Pyranosederivat eingesetzt, so kann die Abramow-Reaktion mit innerer Umesterung nur zu einem ϵ -Phoston unter Ausbildung eines bisher nur sporadisch nachgewiesenen^{24,25} siebengliedrigen Oxaphosphhepan-Ringsystem führen. Zur Überprüfung haben wir 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-D-glucopyranose (**16**)²⁶ und Dimethylphosphit sowohl mit Natriummethylat als auch mit DBU als Basen umgesetzt. Bei kürzerer Zeit bis zum Reaktionsstillstand ließ sich mit Natriummethylat nur eine partielle Umsetzung erreichen, wobei nach Rückgewinnung des Eduktes **16** drei phosphorhaltige Kohlenhydrat-Komponenten **17**, **19** und **21** abgetrennt und identifiziert werden konnten. Deutlich langsamer, jedoch nahezu vollständig verlief die Umsetzung in Gegenwart von DBU im wesentlichen zu den beiden phosphorsubstituierten Saccharidderivaten **18** und **21**.

Nach wiederholter chromatographischer Reinigung konnte bei der Natriummethylat-Umsetzung als unpolare Hauptfraktion von dem Siebenringphoston **19** das Gemisch der α - und β -Form als Sirup isoliert werden. Die beiden Diastereomeren von **19** ziegen im ^{31}P -NMR-Spektrum Signale im Phosphonatbereich bei δ -19.56 und -26.81 im Verhältnis ca. 2:1. Eine teilweise Zuordnung ließ sich den ^1H -NMR-Spektren des nachacetylierten Diastereomerengemisches **20** entnehmen, in dem sich das 1-H als doppeltes Dublett mit $J(1, 2) = 1.7$ und $^2J(1, P) = 14.0$ Hz zeigt. Die weitere Analyse der konfigurativen sowie konformativen Verhältnisse bei **20** wird wegen der Überlappung von Ringprotonen mit denen der funktionellen Gruppen erschwert, jedoch erscheint die ϵ -Phostonstruktur gesichert.

Weiterhin gelang die Isolierung eines Gemisches der epimeren offenkettigen Zuckerphosphonate **21** ($\delta(^{31}\text{P}) = -24.00$ und -26.37 im Verhältnis ca. 3:4) und eines Phosphats **17** [$\delta(^{31}\text{P}) = -1.08$]. Diese Verbindungen zeigen unter verschiedenen



Bedingungen praktisch gleichartiges Laufverhalten und ließen sich auf dieser Stufe nicht trennen. Nach der Acetylierung von **21** zum Diastereomergemisch der Diacetate **22** konnte das Phosphat **17** $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch charakterisiert werden. Neben der Kopplungskonstante $^3J(1, \text{P}) = 9.5$ findet sich im Gegensatz zu den 1-Dialkylphosphoryl-Derivaten anderer Saccharide^{27,28} ein überraschend kleiner Wert für $J(1, 2) < 0.3$ Hz. Allerdings zeigen generell die Ringprotonen der perbenzylierten Glucoseverbindungen recht geringe Unterschiede in den chemischen Verschiebungen, so daß zumindest teilweise Systeme höherer Ordnung vorliegen und die beobachteten Kopplungskonstanten nur als Näherungswerte anzusehen sind. Die Bildung des Phosphats erklärt sich einfach nach einer Umesterung des Dimethylphosphits mit dem Edukt zu einem intermediären Dimethylglucosylphosphit, das unter den Bedingungen der Reaktion leicht zum Phosphorylderivat **17** oxidiert wird (vgl. Lit.^{28,29}).

Mit DBU läßt sich im Gegensatz zum vorigen Experiment mit dem Aldehyd **16** das Epimerengemisch **21** aus (1R)- und (1S)-2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-1-C-dimethylphosphono-D-sorbit (Verhältnis ca. 2:1) in etwa 30% Ausbeute isolieren. (Zur Darstellung von Oligohydroxyphosphonaten aus Aldehyдозuckern vgl. Lit.²⁹.) Eine strukturelle Zuordnung lieferte neben den verbrennungsanalytischen Daten das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des peracetylierten Gemisches **22**, in dem jeweils zwei Acetoxy-signale neben den bereits vorhandenen funktionellen Gruppen auftreten. Ferner lassen sich in beiden Diastereomeren von **22** die durch Anisotropie der Acetoxygruppen tieffeldverschobenen Signale von 1-H und 5-H eindeutig zuordnen, womit die Struktur der offenkettigen α -Hydroxyphosphonate erhärtet wird.

Ein nach dem chromatographischen Lauf- und Anfärbeverhalten als polareres Phosphonat anzusehendes Reaktionsprodukt entstand mit substantiellem Anteil, konnte aufgrund seiner Labilität jedoch nicht gefaßt werden, dagegen wurde mit ca. 10% Ausbeute ein Isomergemisch (ca. 4:3) der Methanphosphonsäuremethylglucosylester **18** abgetrennt und analytisch charakterisiert. Beide Diastereomeren zeigen ähnliche chemische Verschiebungen und Aufspaltungsmuster der Signale, und aus den Kopplungswerten $J(1, 2) = 3.3$ bzw. 3.4 sowie $J(1, \text{P}) = 8.1$ bzw. 7.9 Hz läßt sich die α -D-Konfiguration am anomeren Zentrum nachweisen. Da die weiteren

optischen Zentren des Saccharids offenbar keine Veränderung erfahren haben, dürften sich die Komponenten nur in der Konfiguration am Phosphoratom unterscheiden. Die Bildung von **18** läßt sich über eine Umesterung von Methanphosphonsäuredimethylester leicht verstehen. Allerdings ist dessen Erzeugung durch Arbusow-Reaktion aus Trimethylphosphit nur unter drastischen Bedingungen bekannt, während hier im basischen Milieu eine direkte Methylierung des Dimethylphosphitanions am Phosphor wahrscheinlich wird.

Insgesamt beobachtet man bei der Umsetzung von **17** mit Dimethylphosphit nicht nur interessant Nebenprodukte, sondern tatsächlich noch die allerdings deutlich erschwerte Bildung des ϵ -Phostons **19** durch Abramow-Reaktion nebst anschließender innerer Umesterung. Erstmals tritt bei diesem System das eigentlich erwartete Abramow-Reaktionsprodukt **21** als faßbares Zwischenprodukt auf. Versuche zur Tosylierung nebst anschließender basischer Cyclisierung dieses 1,5-Diols **21** in Anlehnung an Synthesen von C-Glycosiden aus ethinylierten Zuckeralkoholen^{9,30} führten nur zu hochpolaren, phosphorhaltigen Verbindungen vermutlich unter Bildung polykondensierter Phosphonsäurekomponenten.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeines. Alle Reaktionen wurden dünnschichtchromatographisch auf Kieselgel 60 GF₂₅₄ verfolgt. Präparative Trennungen: Fertigplatten 20 × 20 cm mit Kieselgel 60 GF in 0.5 oder 2 mm Schichtdicke. Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (alle Fa. Merck).

Detektion: Fluoreszenzlöschung im UV-Licht und Anfärben mit einem der folgenden Sprühreagenzien: Anilin/Diphenylamin in alkoholischer Phosphorsäure; 0.3%ige Lösung von Naphthorescorcin in 2n Schwefelsäure; 2%ige Lösung von *N,N*-Dimethyl-*p*-phenylendiammoniumdichlorid in 20%iger Schwefelsäure oder 5%ige Lösung von Silbernitrat in wäbrigem Methanol. Phosphorfreie Kohlenhydrate wurden durch Erwärmen der angesprühten Chromatogramme auf ca. 120°C sichtbar gemacht, die Anfärbung der Phosphonsäurederivate erforderte Erhitzen auf über 250°C.

Schmelzpunkte: Kofler-Heiztischmikroskop (nicht korrigiert). **IR-Spektren:** Perkin-Elmer 257. **Optische Drehwerte:** Perkin-Elmer 141 und 241 in 1 dm Küvetten und Mikropolarimeter Roussel-Jouan in 1 cm Küvetten.

¹H-NMR-Spektren: Varian T 60, A 60 und NV 14 (60 MHz); Perkin-Elmer R 32 (90 MHz) und Bruker WH 270 (270 MHz); Indor-Experimente am R 32; interner Standard: TMS.

¹³C-NMR-Spektren: Bruker WP 60 (15.08 MHz) und WH 270 (67.89 MHz) mit ¹H-Breitband-Rauschentkopplung, off-resonance-Technik, selektiver ¹H-Entkopplung oder gated-decoupling-Technik; interner Standard: TMS oder das damit geeichte Lösungsmittelsignal.

³¹P-NMR-Spektren: Bruker WH 90 (36.43 MHz); 85%iger Phosphorsäure als externer Standard unter Protonen-Breitband-Rauschentkopplung.

(*1R*)-2,3,5,6-Di-*O*-isopropyliden-1-methylphosphono-D-mannit- δ -phoston (**2 β**). Darstellung und weitere analyt. Daten siehe Lit.⁶. ¹³C-NMR (67.89 MHz; CD₃OD): δ (*J*(C,P)), C-1, 66.29 (149.4); C-2, 78.58 (3.5); C-3, 75.90; C-4, 77.72 (5.9); C-6, 67.01; POMe, 52.66 (7.2); Isopropyl-Me, 26.87, 26.33, 25.53, 24.93; 2,3-Isopropyl-CMe₂, 111.63; 5,6-Isopropyl-CMe₂, 110.49.

(*1R*)-2,3,5,6-Di-*O*-isopropyliden-1-methylphosphono-1-*O*-tosyl-D-mannit- δ -phoston (**3 β**). Darstellung und weitere analyt. Daten siehe Lit.⁶. ¹³C-NMR (67.89 MHz; CD₃OD): δ (*J*(C,P)), C-1, 73.07 (158.8); C-2, 76.87 (4.4); C-3, 76.08; C-4, 78.11 (6.6); C-5, 75.27 (10.0); C-6, 67.0; POMe, 53.8 (6.6); Isopropyl-Me, 26.9, 26.3, 25.6, 25.0; Isopropyl-CMe₂, 112.9, 111.2; Ts-Me, 21.75; Aryl-C, 147.5 (1 C), 134.5 (1 C), 131.4 (2 C), 129.5 (2 C).

(*1S*)-2,3,5,6-Di-*O*-isopropyliden-1-methylphosphono-1-*O*-tosyl-D-mannit- δ -phoston (**3 α**), 1,4-Anhydro-2,3,5,6-di-*O*-isopropyliden-D-mannit (**4**) und 1,4-Anhydro-2,3-*O*-isopropyliden-5,6-di-*O*-tosyl-D-mannit (**5**). Die nach der Kristallisation von **2** verbleibende Mutterlauge wird zu einem fast farblosen Sirup eingedampft (1.36 g), in 20 ml Pyridin aufgenommen und mit 2.0 g (10.5 mmol) Tosylchlorid in 20 ml Chloroform 15 h bei Raumtemp. gerührt. Weitere 3 h wird mit 1.5 g (18 mmol) Natriumhydrogen-

carbonat behandelt. Die chromatographische Trennung (Benzol/Aceton 9:1) liefert in der Reihenfolge der Elution:

5: 118 mg (5.1%), Sirup, $[\alpha]_D^{22} = +11.1$ ($c = 1.0$ in Chloroform). $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz; CDCl_3): 1-H, $\delta = 3.87$, d; 1'-H, 3.35, dd; 2-H, 4.66, dd; 3-H, 4.46, dd; 4-H, 3.67, dd; 5-H, 4.87, ddd; 6-H, 4.54, dd; 6'-H, 4.21, dd; Isopropyl-Me, 1.23, s, 1.11, s (je, 3 H); Ts-Me, 2.42, s (6 H); Ts-Aryl, 7.33, m (4 H), 7.74, m (2 H), 7.80 (2 H). $J(1,1') = 10.6$; $J(1,2) < 0.2$; $J(1',2) = 3.5$; $J(2,3) = 6.1$; $J(3,4) = 3.3$; $J(4,5) = 6.0$; $J(5,6) = 2.1$; $J(5,6') = 5.0$; $J(6,6') = 11.4$ Hz. $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_9\text{S}_2$ (512.6): Ber.: C, 53.89; H, 5.51. Gef.: C, 53.02; H, 5.40.

4: 99 mg (9.0%), Sirup, $[\alpha]_D^{22} = +19.5$ ($c = 1.0$ in Chloroform). $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz; C_6D_6): 1-H, $\delta = 3.86$, d; 1'-H, 2.99, dd; 2-H, 4.18, dd; 3-H, 4.32, dd; 4-H, 3.26, dd; 5-H, 4.54, td; 6-H, 4.09, dd; 6'-H, 4.16, dd; Isopropyl-Me, 1.49, s, 1.41, s, 1.33, s, 1.13, s. $J(1,1') = 10.5$; $J(1,2) < 0.3$; $J(1',2) = 3.7$; $J(2,3) = 6.3$; $J(3,4) = 3.3$; $J(4,5) = 6.7$; $J(5,6) = 5.5$; $J(5,6') = 6.6$; $J(6,6') = 8.4$ Hz. $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (244.3): Ber.: C, 59.00; H, 8.25. Gef.: C, 57.72; H, 8.14.

3 α + 3 β : 494 mg (22.3%). Die fraktionierte Kristallisation gibt 235 mg (10.6%) **3 β** (s.o.) sowie 66 mg (3.0%) **3 α** : Schmp. 205–207°C (Zers.), $[\alpha]_D^{22} = +37.9$ ($c = 0.7$ in Chloroform). $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz; CDCl_3): 1-H, $\delta = 5.10$, dd; 2-H, 4.90, ddd; 3-H, 4.57, d(m); P-OMe, 3.79, d (3 H); Isopropyl-Me, 1.52, s (3 H), 1.44, s (3 H), 1.37, s (6 H); Ts-Me, 2.48, s (3 H); Ts-Aryl, 7.40, 7.95, m (4 H). $J(1,2) = 3.1$; $J(1,P) = 9.0$; $J(2,3) = 7.3$; $J(2,P) \approx 28$; $J(3,4) < 2$; $J(3,P) < 2$; $J(\text{OMe},P) = 11.3$ Hz.

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz; C_6D_6): 1-H, $\delta = 5.37$, dd; 2-H, 4.73, ddd; 3-H, 4.05, m; P-OMe, 3.46, d (3 H); Isopropyl-Me, 1.42, s, 1.34, s, 1.20, s, 1.03, s; Ts-Me, 1.85, s (3 H); Ts-Aryl, 6.83, 7.98, m (4 H). $J(1,2) = 3.5$; $J(1,P) = 10.9$; $J(2,3) = 7.4$; $J(2,P) = 28.4$; $J(\text{OMe},P) = 11.4$ Hz. $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_{10}\text{PS}$ (492.5): Ber.: C, 48.78; H, 5.94; P, 6.29. Gef.: C, 49.97; H, 6.01; P, 5.33.

2-Desoxy-D-arabino-hexonsäuremethylester (10) durch Methylatbehandlung von 3 β . 286 mg (0.6 mmol) **3 β** werden in 5 ml Methanol aufgenommen, mit einer Lösung von 80 mg (3.5 mmol) Natrium in 1.5 ml Methanol versetzt, nach 15 min mit 12 ml Amberlite IR 120 (H^+ -Form, Methanol-gewaschen) und 5 ml Amberlyst A 26 (OH^- -Form, Methanol-gewaschen) 15 min geschüttelt. Die Lösung wird eingedampft, der verbleibende Sirup mit 0.5 ml Methanol aufgenommen und mit Diisopropylether zur Trübe versetzt. Dabei werden 7 mg (6%) **10** in kristalliner Form abgeschieden. Schmp. 146–149°C.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz; Pyridin- d_3): 2-H, $\delta = 3.20$, dd; 2'-H, 3.03, dd; 3-H, 5.17, ddd; 4-H, 4.16, dd; 5-H, ≈ 4.50 , m, 6-H, ≈ 4.50 , m; 6'-H, 4.33, m; OH, 5.26–5.63, m (4 H); OMe, 3.57, s (3 H). $J(2,2') = 14.9$; $J(2,3) = 8.9$; $J(2',3) = 4.5$; $J(3,4) = 2.2$; $J(4,5) = 8.1$ Hz.

3,4,5,6-Tetra-O-acetyl-2-desoxy-D-arabino-hexonsäuremethylester (11). 7 mg (36 μmol) **10** werden mit 1 ml Acetanhydrid/Pyridin 5 d bei Raumtemp. acetyliert und wie üblich aufgearbeitet. Ausb. 11 mg (84%), Sirup, $[\alpha]_D^{21} = +41.0$ ($c = 0.55$ in Chloroform).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz; CDCl_3): 2-H, $\delta = 2.60$ m; 2'-H, 2.50, m, 3-H, 5.55, td; 4-H, 5.37, dd; 5-H, 5.15, ddd; 6-H, 4.22, dd; 6'-H, 4.20, dd; OMe, 3.69, s (3 H); OAc, 2.14, s (3 H); 2.08, s (3 H), 2.05, s (6 H). $J(2,2') \approx 15$; $J(2,3) \approx 8.7$; $J(2',3) \approx 8.7$; $J(3,4) = 2.4$; $J(4,5) = 8.7$; $J(5,6) = 2.9$; $J(5,6') = 4.3$; $J(6,6') = 12.7$ Hz.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz; Pyridin- d_3): 2-H, $\delta = 2.87$, dd; 2'-H, 2.85, dd; 3-H, 5.95, ddd; 4-H, 5.75, dd; 5-H, 5.52, ddd; 6-H, 4.52, dd; 6'-H, 4.40, dd; OMe, 3.61, s (3 H); OAc, 2.07, s, 2.06, s, 2.00, s, 1.96, s (je, 3 H). $J(2,2') = 16.1$; $J(2,3) = 8.1$; $J(2',3) = 5.9$; $J(3,4) = 2.4$; $J(4,5) = 8.8$; $J(5,6) = 2.75$; $J(5,6') = 4.9$; $J(6,6') = 12.4$ Hz.

(1R)-2,3,5,6-Di-O-isopropyliden-1-(3'-hydroxy-2',2'-dimethylpropyl)phosphono-D-mannit- δ -phoston (7 β). 300 mg (2.0 mmol) des Phosphits **6** in 1 ml Benzol werden zu einer Suspension von 48 mg (2 mmol) Natriumhydrid in 1 ml Benzol gegeben und bei Raumtemp. 1 h gerührt. 400 mg (1.5 mmol) **1** werden in 6 ml Benzol zugegeben und 4 h gerührt. Die Lösung wird von dem gallertartigen Niederschlag abgetrennt und 30 min mit 7 ml (9 mval) Amberlite IR 120 (H^+ -Form) und 14 ml (5 mval) Amberlyst A 26 (OH^- -Form) (beide Ionenaustauscher gewaschen mit Methanol/Benzol 1:1) geschüttelt. Der nach Abtrennen des Ionenaustauschers und Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand enthält nach chromatographischer Abschätzung ca. 20% Produkt **7 β** . Ferner erkennt man neben dem Edukt in geringer Menge mit fast gleichem R_F -Wert das 7 α -Isomer. Nach Aufnahme in 10 ml Ether kristallisieren beim Abkühlen 20 mg (3.2%) **7 β** in Form feiner, farbloser Kristalle, Schmp. 203–204.5°C, $[\alpha]_D^{22} = +32.6$ ($c = 1$ in Chloroform).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz; $\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$): 1-H, $\delta = 4.15$, dd; 2-H, 4.77, ddd; 3-H, 4.51, ddd; 4-H, 3.86, ddd; 5-H, 4.35, ddd; 6-H, 4.12, dd; 6'-H, 3.98, dd; 1a'-H, 4.07, t; 1b'-H, 3.81, dd; 3a'-H, 3.44, d; 3b'-H, 3.31, d; 2'-Me, 0.91, s (6 H); Isopropyl-Me, 1.55, s, 1.44, s, 1.39, s, 1.37, s (je, 3 H). $J(1,2) = 3.2$; $J(1,P) = 9.4$; $J(2,3) = 7.4$; $J(2,P) = 31.6$; $J(3,4) = 1.5$; $J(2,P) = 0.8$; $J(4,5) = 7.2$; $J(4,P) = 5.0$; $J(5,6) = 6.2$; $J(5,6') = 4.2$; $J(6,6') = 9.1$; $J(1a',1b') = 10.2$; $J(1a',P) = 10.2$; $J(1b',P) = 8.5$; $J(3a',3b') = 11.7$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (67.89 MHz; CD_3OD): δ ($J(\text{C},\text{P})$): C-1, 66.48, (148); C-2, 78.65 (3.5); C-3, 76.01; C-4, 77.78 (4.5); C-5, 75.52 (9.5); C-6, 67.06; C-1', 72.11 (11); C-2', 37.8; C-3', 68.33; C-2'-Me, 21.5 (2 C);

Isopropyl-Me, 27.0, 26.3, 25.5, 24.9; Isopropyl-CMe₂, 111.8, 110.6. C₁₇H₃₁O₉P (410.4): Ber.: C, 49.75; H, 7.61; P, 7.55. Gef.: C, 49.70; H, 7.64; P, 6.99.

(*1R*)-1-Methylphosphono-1-O-tosyl-D-mannit-8-phoston (**8**). 117 mg (0.24 mmol) **3B** werden in 2 ml 50%iger methanolischer Essigsäure auf 60°C erhitzt. Nach ca. 2 h ist chromatographisch fast rein die Monoisopropylidenverbindung gebildet, nach weiteren 15 h ist auch die zweite Isopropylidengruppe abgespalten. Mehrfaches Aufnehmen mit Aceton und Abziehen mit Toluol liefert 80 mg (82%) **8** als zähes farbloses Öl.

¹H-NMR (270 MHz; CDCl₃/CD₃OD): 1-H, δ = 5.15 dd; 3-H, 4.15, m; 2-, 4-, 5-, 6-, 6'-H, 3.96–4.10, m (5 H); P-OMe, 3.80, d; Ts-Me, 2.41, s; Ts-Aryl, 7.88, 7.34, je, m (2 H). *J*(1, 2) = 4.0; *J*(1, P) = 11.0; *J*(OMe, P) = 10.7 Hz.

¹H-NMR (270 MHz; CDCl₃/Pyridin-d₅ 1:1): 1-H, δ = 5.32, dd; 2-H, 4.15, dd; 3-H, 4.40, m; 4-H, 4.27, dd; 5-H, 4.20, m; 6-H, 3.89, dd; 6'-H, 3.83, dd; P-OMe, 3.79 d; Ts-Me, 2.31, s; Ts-Aryl, 7.90, m (2 H), 7.21, m (2 H). *J*(1, 2) = 4.0; *J*(1, P) = 10.8; *J*(2, 3) = 2.8; *J*(3, 4) = 3.0; *J*(4, 5) = 8.6; *J*(5, 6) = 2.6; *J*(5, 6') = 3.8; *J*(6, 6') = 11.5; *J*(OMe, P) = 10.6 Hz. C₁₄H₂₁O₁₀PS (412.4): Ber.: C, 40.78; H, 5.13; P, 7.51. Gef.: C, 40.01; H, 5.20; P, 6.53.

(*1R*)-2,3,5,6-Tetra-O-acetyl-1-methylphosphono-1-O-tosyl-D-mannit-8-phoston (**9**). 25 mg (61 μmol) **8** werden mit 1 ml Acetanhydrid/Pyridin 1:3 bei Raumtemp. 3 h gerührt und 3mal mit je 5 ml Toluol abgezogen. Der Eindampfrückstand wird mit 5 ml Tetrachlorkohlenstoff und 3mal mit 5 ml Ether extrahiert. Die vereinigten eingedampften Extrakte werden noch 2mal mit Ether extrahiert. Dabei fallen 11 mg (31%) **9** praktisch frei von polaren Nebenprodukten als farbloser Sirup an. [α]_D²⁵ = +73.0 (c = 0.55 in Chloroform).

¹H-NMR (270 MHz; CDCl₃): 1-H, 2-H, δ = 5.20–5.30, m (2 H); 3-H, 5.44, m; 4-H, 4.50, ddd; 5-H, 5.18, ddd; 6-H, 4.56, dd; 6'-H, 4.18, dd; P-OMe, 3.88, d (3 H); Ts-Me, 2.44, s (3 H); Ts-Aryl, 7.86, 7.35, je, m (2 H); OAc, 2.12, 2.08, 2.06, 2.00, je, s (3 H). *J*(3, 4) = 1.5; *J*(4, 5) = 9.8; *J*(4, P) = 2.5; *J*(5, 6) = 2.1; *J*(5, 6') = 3.1; *J*(6, 6') = 12.7; *J*(OMe, P) = 10.7 Hz.

¹H-NMR (270 MHz; C₆D₆): 1-H, δ = 5.44, ddd; 2-H, 5.15, dd; 3-H, 5.49, dddd; 4-H, 4.07, ddd; 5-H, 5.26, ddd; 6-H, 4.42, dd; 6'-H, 3.91, dd; P-OMe, 3.15, d (3 H); Ts-Me, 1.78, s (3 H); Ts-Aryl, 6.74, 7.96, je, m (3 H); OAc, 2.03, 1.99, 1.75, 1.60, je, s (3 H). *J*(1, 2) = 3.5; *J*(1, 3) = 0.8; *J*(1, P) = 13.0; *J*(2, 3) = 3.2; *J*(2, P) < 0.2; *J*(3, 4) = 1.6; *J*(3, P) = 1.0; *J*(4, 5) = 9.7; *J*(4, P) = 2.5; *J*(5, 6) = 2.6; *J*(5, 6') = 3.9; *J*(6, 6') = 12.5; *J*(OMe, P) = 11.2 Hz. C₂₂H₂₉O₁₄PS (580.5): Ber.: C, 45.52; H, 5.04. Gef.: C, 45.98; H, 5.30.

(*1S*)- und (*1R*)-2,3,5-Tri-O-benzyl-1-methylphosphono-D-ribit-8-phoston (**14α**) und (**14β**). (a) 880 mg (2.09 mmol) **12** werden mit 1 ml Dimethylphosphit gemischt, mit einer Lösung von 0.5 g (20 mmol) Natriumhydrid in 4 ml Methanol versetzt. Nach 30 min wird in 50 ml Ether aufgenommen, 3mal mit 20 ml Wasser gewaschen und säulenchromatographisch gereinigt (Essigester/*n*-Hexan 1:1). Insgesamt werden 400 mg Nebenprodukte, davon 36 mg (3.8%) **13** rein, und 300 mg (28.8%) **14**, davon 82 mg (7.9%) **14α** rein kristallisiert und 104 mg (12.5%) **14β** rein als Sirup erhalten.

(b) 200 mg (0.48 mmol) **12** werden mit 300 mg Dimethylphosphit und 200 mg (1.3 mmol) DBU 1 h gerührt. Es wird mit 15 ml Ether aufgenommen und 4mal mit je 10 ml Wasser gewaschen. Nach Einengen wird die Etherlösung schichtchromatographisch (Essigester/Benzol 3:1, 2fache Entwicklung) getrennt. Dabei werden 9 mg (3.8%) **14α** kristallin und 75 mg (31%) **14β** sirupös erhalten.

14α: Schmp. 144–146.5°C, [α]_D²⁵ = +19.1 (c = 1.0 in Chloroform). ¹H-NMR (270 MHz; CDCl₃): 1-, 3-, 5-, 5'-H, δ ≈ 3.80, m (4 H); 2-H, 4.21, ddd; 4-H, 4.36, m; P-OMe, 3.82, d; Ph-CH₂, 4.50–4.70 m; 5.00, m (6 H); Aryl-H, 7.30, m (15 H). *J*(1, 2) = 3.8; *J*(2, 3) = 1.7; *J*(2, P) = 30.3; *J*(3, 4) = 9.3; *J*(4, P) = 3.4; *J*(OMe, P) = 10.8 Hz.

¹H-NMR (270 MHz; C₆D₆): 1-H, δ = 3.78, dd; 2-H, 4.08, ddd; 3-, 5-H, 3.60, m; 4-H, 4.31, dq; 5'-H, 3.45, dd; P-OMe, 3.55, d; Ph-CH₂, 4.20–4.30, m, 4.90–5.00, m (6 H); Aryl-H, 7.15, m (15 H). *J*(1, 2) = 3.7; *J*(1, P) = 11.6; *J*(2, 3) = 1.8; *J*(2, P) = 31.1; *J*(3, 4) = 9.2; *J*(4, 5) ≈ 2.5; *J*(4, P) ≈ 2.5; *J*(4, 5') = 1.7; *J*(5, 5') = 11.0; *J*(OMe, P) = 11.0 Hz.

¹³C-NMR (67.89 MHz; CD₃OD): δ(J(C, P)), C-1, 67.5 (145.7); C-2, C-3, 79.1, 77.3; C-4, 76.9 (3.9); C-5, 70.2 (7.9); P-OMe, 54.1 (ca. 4); Ph-CH₂, 75.7, 74.5, 73.5; Ph-Aryl, 128.5–129.5.

14β: [α]_D²⁵ = +17.5 (c = 1.2 in Chloroform). ¹H-NMR (270 MHz; CDCl₃): 1-H, δ = 4.17, dd; 2-H, 4.28, ddd; 3-, 5-, 5'-H, 3.80, m; 4-H, 4.68, dq, P-OMe, 3.87, d; Ph-CH₂, 4.89, 4.85 (12.0 Hz), 4.59, 4.52 (12.0 Hz), 4.52, 4.47 (11.5 Hz); Ph-Aryl, 7.30, m (15 H). *J*(1, 2) = 3.3; *J*(1, P) = 8.6; *J*(2, 3) = 1.9; *J*(2, P) = 30.3; *J*(3, 4) = 9.0; *J*(4, 5); *J*(4, 5') = 2.5–4.0; *J*(4, P) = 3.5; *J*(OMe, P) = 10.5 Hz.

¹H-NMR (270 MHz; C₆D₆): 1-, 2-H, δ ≈ 4.40, m; 3-, 5-H, 3.70, m; 4-H, 4.87, dq; 5'-H, 3.58, m; P-OMe, 3.78, d; Ph-CH₂, 4.20–4.30, 4.90–5.10; Ph-Aryl, 7.10, m (15 H). *J*(3, 4) = 9.0; *J*(4, 5); *J*(4, 5') = 1.0–2.5; *J*(4, P) = 2.5; *J*(5, 5') = 11.1; *J*(OMe, P) = 10.2 Hz.

^{13}C -NMR (67.89 MHz; CD_3OD): $\delta(\text{J}(\text{C}, \text{P}))$, C-1, 64.5 (147.9); C-2, C-3, 78.2, 78.3; C-4, 74.4 (4.9); C-5, 70.7 (5.9); $\text{Ph}-\text{CH}_2$, 74.6, 74.3, 74.1; $\text{Ph}-\text{Aryl}$, 128.7–129.4. $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{O}_7\text{P}$ (498.5): Ber.: C, 65.05; H, 6.27; P, 6.21. **14a**: Gef. C, 65.04; H, 6.25; P, 5.88. **14b**: Gef. C, 65.11; H, 6.22; P, 5.78.

Methyl-2,3,5-tri-O-benzyl- β -D-ribofuranosid (13). Sirup, (Lit.¹⁸; $\text{Kp}_{0.3} = 235^\circ\text{C}$); $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +17.6$ ($c = 1.8$ in Chloroform), [Lit.¹⁸; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 22.4$ ($c = 3.6$ in Dioxan), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +17.5$ ($c = 5.8$ in Tetrahydrofuran), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +13.8$ (in Eisessig)].

^1H -NMR (270 MHz; CDCl_3): 1-H, $\delta = 4.90$, d; 2-H, 3.83, dd; 3-H, 4.01, dd; 4-H, 4.34, ddd; 5-H, 3.61, dd; 5'-H, 3.50, dd; OMe, 3.30, s (3 H); $\text{Ph}-\text{CH}_2$, 4.66, 4.60 (12.2 Hz), 4.57, 4.54 (12.1 Hz), 4.54, 4.44 (11.8 Hz). $J(1, 2) = 0.8$; $J(2, 3) = 4.7$; $J(3, 4) = 6.9$; $J(4, 5) = 3.8$; $J(4, 5') = 5.7$; $J(5, 5') = 10.7$ Hz. $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_5$ (434.5): Ber.: C, 74.63; H, 6.96. Gef.: C, 74.59; H, 6.96.

(1R)-1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzyl-1-methylphosphono-D-ribit- δ -phoston (15b). 14 mg (28 μmol) **14b** werden mit 1 ml Pyridin und 0.5 ml Acetanhydrid versetzt. Nach 30 min bei Raumtemp. wird 3mal mit je 3 ml Toluol und 2mal mit Tetrachlorkohlenstoff abgezogen. Es bleiben 15 mg (99%) **15b** als farbloser Sirup.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +27.9$ ($c = 0.75$ in Chloroform). ^1H -NMR (270 MHz; CDCl_3): 1-H, $\delta = 5.20$, dd; 2-H, 4.39, ddd; 3-H, 3.90, m; 4-H, 4.76, dq; 5-, 5'-H, 3.80, m; P-OMe, 3.90, d; OAc, 2.03, s; $\text{Ph}-\text{CH}_2$, 4.60–4.80. $J(1, 2) = 3.5$; $J(1, \text{P}) = 13.3$; $J(2, 3) = 2.2$; $J(2, \text{P}) = 30.4$; $J(3, 4) = 9.5$; $J(4, 5)$; $J(4, 5')$; $J(4, \text{P}) = 2.0$ – 3.0 ; $J(\text{OMe}, \text{P}) = 10.8$ Hz. $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{O}_8\text{P}$ (540.6): Ber.: C, 64.44, H, 6.15. Gef.: C, 64.57, H, 6.29.

Abramow-Reaktion von 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucose (16)

(a) mit Methanolat 2.0 g (3.7 mmol) **16** werden in 30 ml Toluol gelöst, mit 4 ml (36.0 mmol) Dimethylphosphit und einer Lösung von 280 mg (12.0 mmol) Natrium in 5 ml Methanol versetzt. Nach 2 h wird 2mal mit 10 ml Wasser gewaschen, die Toluolphase eingedampft, mit 5 ml Methanol aufgenommen und mit 10 ml Ether versetzt. Bei -20°C scheiden sich ca. 500 mg Edukt **16** kristallin ab. Die Mutterlauge wird mit Toluol/Aceton/Methanol 18:1:1 säulenchromatographiert und das Eluat der Saccharidkomponenten erneut präparativ-schichtchromatographisch (Essigester/ n -Hexan 4:1, 4fache Entwicklung) getrennt. Nach Elution der oberen Zone werden 134 mg (7.8%) Gemisch aus (1S)- und (1R)-2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-1-C-methylphosphono-D-sorbit- ϵ -phoston (**19a**) und (**19b**) als farbloser Sirup gewonnen.

^{31}P -NMR (CDCl_3): $\delta = -19.56$, -26.81 (ca. 2:1). ^1H -NMR (270 MHz; CDCl_3): Aryl-H, $\delta = 7.10$ – 7.40 , m (20 H); $\text{Ph}-\text{CH}_2$, Zuckerprotonen, 3.70–4.80, m (16 H); P-OMe, 3.493, d (10.7 Hz), 3.490, d (10.6 Hz) (ca. 2:1, gesamt 3 H).

Nach Elution der unteren Zone werden 27 mg (ca. 1.5%) eines Gemisches aus 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-1-O-dimethylphosphoryl- α -D-glucopyranose (**17**) und (1R)- und (1S)-2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-1-C-dimethylphosphono-D-sorbit (**21**) erhalten.

^{31}P -NMR (CDCl_3): $\delta = -1.08$, -26.37 , -24.00 (Intensitäten: ca. 8:4:3).

^1H -NMR (270 MHz; CDCl_3): Aryl-H, $\delta = 7.30$, m (20 H); $\text{Ph}-\text{CH}_2$, Zuckerprotonen, 3.60–5.10, m (ca. 17 H); P-OMe, 3.76, d, $J(\text{OMe}, \text{P}) = 11.3$ Hz, 3.86, d, 10.7 Hz, 3.75 d, 10.4 Hz, 3.65 d, 10.7 Hz (ca. 4:1:1:1, gesamt ca. 6 H); 1-H (**17**) 5.05, d, $J(1, \text{P}) = 9.5$ Hz.

Nach Acetylierung des Gemisches lassen sich von **17** neben dem Diacetat **22** erkennen:

^1H -NMR (270 MHz; CDCl_3): 1-H, $\delta = 4.99$, d, $J(1, \text{P}) = 9.5$, $J(1, 2) < 0.3$ Hz; P-OMe, 3.76, d, $J(\text{P}, \text{OMe}) = 11.2$ Hz.

(b) mit DBU 1.0 g (1.85 mmol) **16** werden in 2 ml Dimethylphosphit aufgeschlümmt, unter Kühlung mit 1 ml (6.5 mmol) DBU versetzt und bei Raumtemp. 15 h gerührt. Es wird mit 30 ml Ether aufgenommen und 4mal mit 10 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die Trennung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Essigester/ n -Hexan 4:1). Neben 75 mg Edukt werden 87 mg (8%) der Diastereomeren von Methyl-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl)-methanphosphonat (**18**) sowie 351 mg (32%) des Diastereomerengemisches aus (1R)- und (1S)-2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-1-C-dimethylphosphono-D-sorbit (**21**) isoliert.

18 (Diastereomerenverhältnis 1:1): ^1H -NMR (270 MHz; CDCl_3): 1-H, $\delta = 5.95$, dd, $J(1, 2) = 3.3$ Hz, $J(1, \text{P}) = 8.1$ Hz, 5.93, dd, $J(1, 2) = 3.4$, $J(1, \text{P}) = 7.9$ Hz; P-OMe, 3.657, d; $J(\text{OMe}, \text{P}) = 11.5$ Hz, 3.656, d; $J(\text{OMe}, \text{P}) = 11.5$ Hz; PMe 1.47, d; $J(\text{Me}, \text{P}) = 18.0$ Hz, 1.51, d; $J(\text{Me}, \text{P}) = 18.0$ Hz; 2-, 4-, 6-, 6'-H, 3.65, m; 3-, 5-H, 3.95, m (2 H); $\text{Ph}-\text{CH}_2$, 4.45–4.95, m (8 H).

^1H -NMR (270 MHz; C_6D_6): 1-H, $\delta = 6.26$, dd; $J(1, 2) = 3.3$ Hz; $J(1, \text{P}) = 8.5$ Hz, 6.21, dd; $J(1, 2) = 3.3$ Hz; $J(1, \text{P}) = 8.1$ Hz; P-OMe, 3.51, d; $J(\text{OMe}, \text{P}) = 11.4$ Hz, 3.49, d; $J(\text{OMe}, \text{P}) = 11.4$ Hz; PMe, 1.28, d; $J(\text{Me}, \text{P}) = 18.0$ Hz, 1.31, d; $J(\text{Me}, \text{P}) = 17.9$ Hz. $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{O}_8\text{P}$ (632.7): Ber.: C, 68.34; H, 6.53; P, 4.90. Gef.: C, 68.23; H, 6.50; P, 4.82.

21 (Diastereomerenverhältnis a : b = 2 : 1): ¹H-NMR (270 MHz; CDCl₃): P-OMe (**21a**), δ = 3.75, d, 3.72 d; (**21b**) 3.78, d, 3.64, d; J(OMe, P), jeweils 10.5 Hz; Aryl, 7.30, m (20 H); Ph-CH₂, Zuckerprotonen; P-OMe, 3.60–4.80 (21 H); OH, 2.95, m (2 H).

¹H-NMR (270 MHz; C₆D₆): P-OMe (**21a**), δ = 3.51, d, 10.3 Hz, 3.431, d, 10.4 Hz; (**21b**), 3.60, d, 10.4 Hz, 3.426, d, 10.6 Hz. C₃₆H₄₃O₃P (650.7): Ber.: C, 66.45; H, 6.66; P, 4.76. Gef.: C, 65.88; H, 6.70; P, 4.19.

(1S)- und (1R)-1-O-Acetyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-1-C-methylphosphono-D-sorbit-ε-phoston (**20**). 134 mg (0.21 mmol) **19** werden mit 0.2 ml Acetanhydrid und 0.8 ml Pyridin 4 h bei Raumtemp. acetyliert. Nach dreimaligem Abziehen mit Toluol sowie ebenfalls Tetrachlorkohlenstoff bleiben 139 mg (97%) Produkt.

³¹P-NMR (CDCl₃): δ = -19.40, -20.81 (ca. 2 : 1). ¹H-NMR (90 MHz; CDCl₃): 1-H, δ = 5.73, dd, 5.725 dd, jeweils J(1,2) = 1.7, J(1,P) = 14.0 Hz (gesamt 1 H); P-OMe, 4.76, d, J(OMe, P) = 11.1, 4.75 d, J(OMe, P) = 10.9 Hz (ca. 2 : 1, gesamt 3 H); OAc 2.08, s, 2.15, s (2 : 1, gesamt 3 H); Aryl-H, 7.30, m (20 H); Ph-CH₂, Zuckerprotonen, 3.70–4.70, m (15 H).

(1S)- und (1R)-1,5-Di-O-acetyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-1-C-dimethylphosphono-D-sorbit (**22**). 65 mg (0.1 mmol) **21** werden mit 1 ml Acetanhydrid/Pyridin 1 : 4 acetyliert. Nach dreimaligem Abziehen mit Toluol sowie Tetrachlorkohlenstoff verbleiben 70 mg (95%) **22** als Diastereomergemisch (a : b = 2 : 1).

¹H-NMR (270 MHz; CDCl₃): **22a**: 1-H, δ = 5.56, dd, J(1,2) = 5.0, J(1,P) = 11.5 Hz; 5-H, 5.38, dt; J(5,4), J(5,6), J(5,6') = 3.5, 3.5, 6.9 Hz; P-OMe 3.65, d, 3.67, d, J(OMe, P) = 10.7 Hz, OAc, 2.07, s, 2.03 s.

22b: 1-H, δ = 5.66, dd, J(1,2) = 4.3, J(1,P) = 11.2 Hz; 5-H 5.44, ddd, J(5,4), J(5,6), J(5,6') = 3.5, 5.6, 6.2 Hz; P-OMe, 3.72, d, J(OMe, P) = 10.5, 3.61, d, J(OMe, P) = 10.6 Hz; OAc, 1.96, s, 1.98, s. C₄₀H₄₇O₁₁P (734.8): Ber.: C, 65.39; H, 6.45. Gef.: C, 65.11; H, 6.50.

DANK

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Förderung dieser Untersuchungen.

LITERATUR

1. J. Thiem, M. Günther und H. Paulsen, *Chem. Ber.*, **108**, 2279 (1975).
2. J. Thiem und H. Paulsen, *Phosphorus*, **6**, 51 (1975).
3. M. Günther, Dissertation, Univ. Hamburg, 1979.
4. O. Th. Schmidt, *Meth. Carbohydr. Chem.*, **2**, 318 (1963).
5. In Anlehnung an die Benennung bei Kohlenhydraten wird hier für die (1S)-Form die Isomerenbezeichnung α und für die (1R)-Form β verwendet, obwohl C-1 wegen des fehlenden Halbachtcharakters kein eigentliches anomeres Zentrum darstellt.
6. J. Thiem, M. Günther, H. Paulsen und J. Kopf, *Chem. Ber.*, **110**, 3190 (1977).
7. D. J. Cram und F. A. A. Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 5828 (1952).
8. D. J. Cram und K. R. Kopecky, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 2748 (1959).
9. J. G. Buchanan, A. R. Edgar und M. J. Power, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1974**, 1943.
10. I. M. Downie, J. B. Lee, T. J. Nolan und R. M. Allen, *Tetrahedron*, **25**, 2339 (1969).
11. S. G. Warren, *Angew. Chem.*, **80**, 649 (1967).
12. A. N. Pudovik und I. M. Aladzheva, *Russ. Chem. Rev.*, **36**, 639 (1967).
13. J. Thiem, 3. Deutsch-Dänisches Symposium für Organische Chemie, Kopenhagen 1975; J. Thiem und B. Meyer, unveröffentlicht: bei der Umsetzung von Hex-2-eno-pyranosyl-phosphonaten (s. Lit.³¹) mit Alkali konnte eine Deprotonierung am anomeren Zentrum mit Ringöffnung, Bildung von α-Ketophosphonaten und abschließender Umsetzung zu Sorbinsäurealkylestern nachgewiesen werden.
14. B. Berrang, D. Horton und J. D. Wander, *J. Org. Chem.*, **38**, 187 (1973).
15. M. I. Kabachnik und P. A. Rossijskaja, *Izv. Akad. Nauk SSSR*, **1945**, 364; *Chem. Abstr.*, **40**, 4688 (1946) und *ibid.*, **1945**, 597; *Chem. Abstr.*, **41**, 88 (1947).
16. B. Ackermann, T. A. Jordan, C. R. Eddy und D. Swern, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 4444 (1956).
17. R. L. McConnell und H. W. Coover, Jr., *J. Org. Chem.*, **24**, 630 (1959).
18. R. Barker und H. G. Fletcher, Jr., *J. Org. Chem.*, **26**, 4605 (1961).
19. Y. Kashman, *J. Org. Chem.*, **37**, 912 (1972).
20. W. S. Wadsworth, Jr., S. Larsen und H. L. Horten, *J. Org. Chem.*, **38**, 256 (1973).
21. A. A. Bothner-By, R. H. Cox, *J. Phys. Chem.*, **73**, 1830 (1969); C. Benezra, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 6890 (1973).

22. W. G. Bentrude und J. H. Hargis, *Chem. Commun.*, **1969**, 1113.
23. J. Songstad, *Acta Chem. Scand.*, **21**, 1681 (1967); K. Bergesen und T. Vikane, ebenda, **25**, 1147 (1971).
24. V. I. Vysotskii, A. S. Skobun und M. N. Tilichenko, *Zh. Obshch. Khim.*, **44**, 2109 (1974); *Chem. Abstr.*, **82**, 43 522 g (1975).
25. H. Stutz und H. G. Henning, *Z. Chem.*, **15**, 52 (1975).
26. O. Th. Schmidt, T. Auer und H. Schmadel, *Chem. Ber.*, **93**, 556 (1960).
27. H. Paulsen und J. Thiem, *Chem. Ber.*, **106**, 115 (1973).
28. H. Paulsen und J. Thiem, *Chem. Ber.*, **106**, 132 (1973).
29. H. Paulsen und H. Kuhne, *Chem. Ber.*, **108**, 1239 (1975).
30. J. G. Buchanan, A. D. Dunn und A. R. Edgar, *Carbohydr. Res.* **36**, C5 (1974).
31. H. Paulsen und J. Thiem, *Chem. Ber.*, **106**, 3850 (1973).